

# TOKSIKOLOŠKI VIDIKI IZPOSTAVITVE BISFENOLOM V TERMIČNEM PAPIRJU

## TOXICOLOGICAL ASPECTS OF EXPOSURE TO BISPHENOLS FROM THERMAL PAPER

AVTORICI / AUTHORS:

asist. dr. Nina Franko, mag. ind. farm.  
prof. dr. Marija Sollner Dolenc, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko kemijo,  
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
marija.sollner@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Bisfenoli, predvsem bisfenol A (BPA), so tudi v laični javnosti poznani po prisotnosti v plastiki in vplivu na endokrini si-

### POVZETEK

Uporabo bisfenola A v plastiki in termičnem papirju regulativni organi po vsem svetu vse bolj zaostrujejo, saj je potrjen motilec endokrinega sistema in vpliva na patogenezo številnih bolezni. Industrija ga posledično zamenjuje z nadomestki, ki pa zakonsko niso dovolj regulirani glede varnosti. Obstaja premalo toksikoloških raziskav, ki bi potrdile, da so varnejši od bisfenola A. Zaradi vsesplošne in pogoste uporabe bisfenola A in njegovih nadomestkov jih najdemo v okolju kot tudi v živih organizmih. Bisfenoli so prisotni tudi v termičnem papirju, ki ga uporabljamo v različne namene, od izdelave računov do nalepk za označevanje hrane in bioloških vzorcev v medicinskih laboratorijih. Po stiku z njim se prisotni bisfenoli absorbirajo v telo preko kože in vstopijo v sistemski obtok v aktivni, nemetabolizirani obliki. V preglednem članku smo zbrali podatke o pojavnosti bisfenolov v termičnem papirju, njihovi zmožnosti za transdermalni vstop v telo in možnem tveganju za zdravje.

### KLJUČNE BESEDE:

bisfenol A, motilci endokrinega sistema, nadomestki, termični papir, toksični učinki

### ABSTRACT

The use of bisphenol A in plastics and thermal paper is being increasingly tightened by regulatory authorities worldwide, as it is a confirmed endocrine disruptor and affects the pathogenesis of a number of diseases. As a result, the industry is replacing it with substitutes that are not sufficiently regulated for safety. There are too few toxicological studies to confirm that they are safer than bisphenol A. However, due to the widespread use of bisphenol A and its substitutes, they are found in the environment and in living organisms. Bisphenols are also present in thermal paper used for cash receipts and labels for food and biological samples in medical laboratories. After contact, they are absorbed into the body through the skin and enter the systemic circulation in non-metabolised form. In this review article, we have compiled information on the occurrence of bisphenols in thermal paper, their capacity for transdermal entry into the body and the potential health risks.

### KEY WORDS:

bisphenol A, endocrine disruptors, substitutes, thermal paper, toxic effects

stem. Številne raziskave so potrdile, da BPA vpliva ne le na hormonsko ravnovesje (1–3), temveč modulira tudi imunski odziv (4), vpliva na razvoj sladkorne bolezni (5), plodnost ter delovanje na srčno-žilni sistem (6), uvrščajo pa ga celo med epigenetske dejavnike (7).

BPA je osnovni gradnik polikarbonatne plastike, ki jo dobimo s polimerizacijo BPA. Polikarbonatno plastiko uporabljamo za izdelavo obojnine za hrano in vodo. Poleg tega se BPA nahaja v dentalnih zalivkah, epoksi smolah, s katerimi so prevlečene notranje strani konzerv in vodovodnih cevi, zunanjem ogrodju elektronskih instrumentov, igračah ter termičnem papirju. Uvrščajo ga celo med izlužke, saj lahko iz plastične obojnine migrira v zdravila (8), prisoten pa je tudi v medicinskih pripomočkih (npr. katetri, implantati), iz katerih se prav tako lahko izluži in parenteralno vstopi v sistemski obtok (9). Z BPA pa najpogosteje prihajamo v stik preko vodovodne vode, saj so vodovodne cevi prevlečene z BPA

vsebujočimi epoksi smolami, ter preko zaužite hrane in pijače, saj BPA vanju prehaja iz obojnine, pri čemer je obseg prehajanja odvisen od temperature in pH, ki jima je izdelek izpostavljen. Poleg tega pa ni zanemarljiv niti stik preko kože, predvsem preko rokovanja s termičnim papirjem. Ugotovili so tudi možnost izpostavitve preko vdihovanja, saj so ga določili tudi v prašnih delcih v zraku (8, 9). BPA je torej izredno pogosto v uporabi. Posledično smo mu ljudje vsakodnevno izpostavljeni in se sprošča v okolje.

Na podlagi kopičenja informacij, da BPA škoduje zdravju, so regulativni organi po svetu začeli omejevati dovoljeno količino BPA v obojnini, začeni s popolno prepovedjo njegove prisotnosti v plastenkah za hranjenje dojenčkov (10, 11). Leta 2023 je Evropska agencija za varnost hrane (EFSA, *European Food Safety Authority*) znižala dopustni dnevni vnos (TDI, *tolerable daily intake*) za kar 20.000-krat, in sicer s 4 µg na 0,2 ng na kilogram telesne mase (slika 1)



Legenda: ECHA – Evropska agencija za kemikalije, CLP – Uredba ES št. 1272/2008 o razvrščanju, označevanju in pakiranju.

Slika 1: Prikaz omejevanja uporabe BPA od leta 2006 do danes. Ustvarjeno z BioRender.com.

Figure 1: Timeline of BPA restrictions since 2006. Created with BioRender.com.



(12). Zaradi zaostrovanja uporabe BPA so proizvajalci materialov začeli BPA zamenjevati z nadomestki, ki pa še niso ustrezno zakonsko regulirani (13). Žal ti nadomestki vstopajo na trg brez predhodne popolne toksikološke ocene, s katero bi potrdili, ali so bolj varni kot BPA (14). Številni nadomestki so se izkazali za celo bolj škodljive kot BPA in Nemčija je v letu 2022 že podala predlog, da se zaradi škodljivega vpliva na zdravje omeji tudi uporabo bisfenolov B, S, F in AF, a je bil predlog pred kratkim umaknjen po zahtevi za predložitev novih podatkov (15).

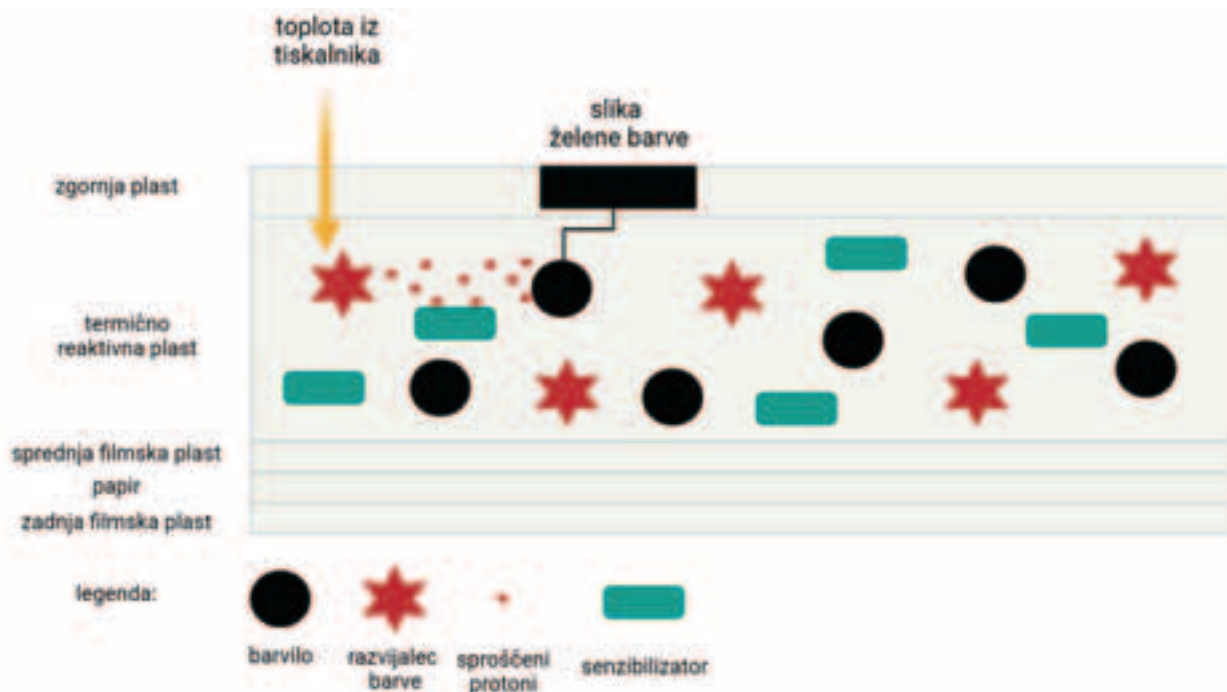
Vse več pozornosti pa vzbujajo bisfenoli kot sestavine v termičnem papirju (poleg BPA tudi BPS, BPS-MAE, TGSA itd.), kjer so prisotni kot razvijalci barve. Pod vplivom povišane temperature razvijalec barve (bisfenol) reagira z barvilom in tvori se slika zelene oblike (16, 17). Tak tip papirja uporabljamo za račune, izdane na blagajnah trgovin, lekarn, izpiskih iz POS-terminalov, nalepkah za označevanje natehtanega sadja, zelenjave in mesa, kino vstopnicah, letalskih kartah itd (18–20). V primerjavi s plastiko, kjer so bisfenoli prisotni v polimerni obliki, se v termičnem papirju nahajajo kot monomeri in posledično lažje prehajajo preko kože, ko pridemo v stik z njimi. S tega vidika izpostavitve bisfenolom so najbolj ogroženi poklicno izpostavljeni posamezniki, ki dnevno rokujejo s termičnim papirjem (21,

22), npr. prodajalci na blagajnah, natakarji, pa tudi farmacevti v lekarnah, laboratorijski delavci na odvzemu bioloških vzorcev itd. EFSA je leta 2020 ocenila, da izpostavljenost BPA preko termičnega papirja ni zanemarljiva in omejila njegovo prisotnost na 0,02 % mase papirja (23). Tako kot v plastiki so se posledično v termičnem papirju začeli pojavljati nadomestki BPA (13, 16, 20).

V preglednem članku povzemamo do sedaj znane ugotovitve o pojavnosti BPA in njegovih nadomestkov v termičnem papirju, sposobnostih njihove penetracije skozi kožo oz. v hrano ter o poročanih toksičnih učinkih po izpostavljenosti le-tem.

## 2 VLOGA BPA IN NJEGOVIH NADOMESTKOV V TERMIČNEM PAPIRJU

Da se na termičnem papirju pod vplivom temperature lahko razvije barvna slika, morajo biti v njem prisotni levko barvilo, razvijalec barve in senzibilizator. Levko barvilo je pri sobni temperaturi brez barve, pod vplivom povišane temperature in protona, ki ga donira razvijalec, pa se obarva. Naloga



Slika 2: Potek razvijanja slike v termičnem papirju; povzeto po (16).

Figure 2: The process of developing an image in thermal paper; adapted from (16).

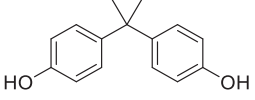
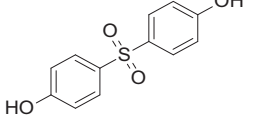
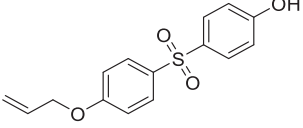
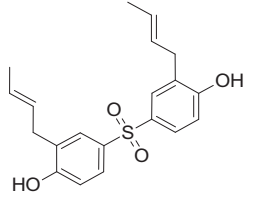
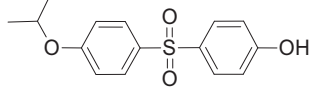
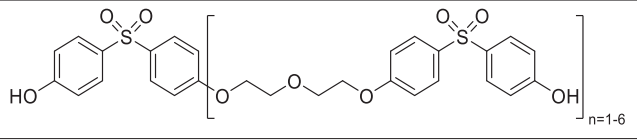
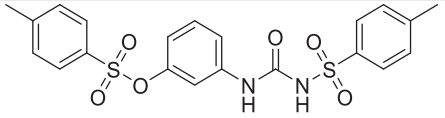
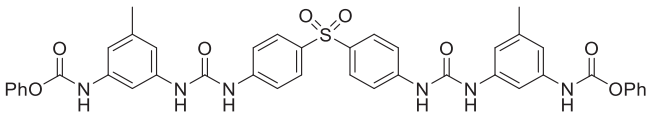
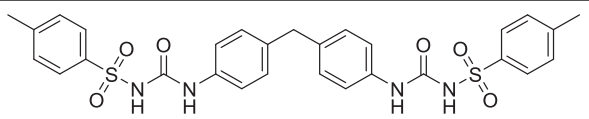
razvijalca barve je torej donacija protona, ki ga preko senzibilizatorja posreduje barvilo (slika 2) (16).

BPA uporabljamo kot razvijalec barve, saj je kot šibka kislina donor protonov. Kljub zaostreni zakonodaji je še vedno prisoten v termičnem papirju. Avstrijska raziskava iz leta 2022 je proučevala, ali termični papir na trgu ustreza

predpisanim zahtevam glede vsebnosti BPA, in prekoračeno dovoljeno vrednost so odkrili v enem vzorcu od devetih (24). Zanimivo je tudi, da se predvidoma med reciklažo papirja BPA prenese tudi v druge, netermične oblike papirja, kot so papirnata ovojnina za hrano, časopisi, revije in toaletni papir (25).

*Preglednica 1: Bisfenol A in njegovi nadomestki v termičnem papirju.*

*Table 1: Bisphenol A and its substitutes in thermal paper.*

| Ime nadomestka BPA | Strukturna formula   | Literaturni viri o prisotnosti v termičnem papirju |
|--------------------|--|--|
| BPA                |     | 16, 19, 20, 27, 28                                 |
| BPS                |     | 16, 19, 20, 26, 27, 29                             |
| BPS-MAE            |     | 16, 19, 28, 29                                     |
| TGSA               |    | 16, 19, 29   |
| D-8                |   | 16, 19, 20, 27, 29                                 |
| D-90               |  | 16, 19, 28, 29                                     |
| PF201              |   | 16, 19, 20, 27-29                                  |
| UU                 |  | 16, 20, 29   |
| BTUM               |  | 16   |



Zaradi toksičnih učinkov in zakonskih omejitev kot razvijalce barve uporabljamo številne nadomestke BPA, katerih uporaba ni regulirana. Leta 2015 je ameriška Agencija za varstvo okolja (EPA, *Environmental Protection Agency*) izdala seznam spojin, ki bi po svoji funkciji v termičnem papirju lahko nadomestile BPA (16). Mednje spadajo strukturni analogi BPA ter spojine, ki BPA niso strukturno podobne in jih zato uvrščamo med nadomestke BPA (preglednica 1).

Raziskave nakazujejo, da v praksi BPA zamenjuje predvsem BPS. Poleg tega so v manjši meri prisotni tudi BPS-MAE, TGSA, D-8 (poimenovan tudi BPSIP) in D-90, ki so strukturni analogi BPS in se lahko pojavljajo tudi v kombinaciji z BPA oz. BPS. Od nadomestkov BPA je pogosto prisoten Pergafast 201 (PF201), medtem ko druge nadomestke (UU, BTUM) zasledimo redkeje (19, 20, 24–26).

### 3 IZPOSTAVLJENOST BPA IN NJEGOVIM NADOMESTKOM PREKO TERMIČNEGA PAPIRJA

Poleg izpostavljenosti BPA in njegovim nadomestkom preko hrane k celokupni izpostavljenosti doprinašata tudi vnos preko vdihovanja (npr. prahu) in transdermalni vnos. Raziskave so pokazale, da se BPA, BPS, D-8 in PF201 zlahka prenesejo na kožo prstov že po petsekundnem stiku s termičnim papirjem, prenos pa je še večji, če so prsti mastni ali vlažni oz. potni (20, 30). Pri transdermalnem vnosu BPA zaobide jetra in s tem metabolno pretvorbo I. in II. faze. V epidermisu se sicer deloma lahko metabolizira do BPA-glukuronida in BPA-sulfata, vendar si raziskave, koliko odstotkov absorbiranega BPA se dejansko metabolizira, niso enotne in gre verjetno le za manjši delež. Tako večina BPA ostane v nespremenjeni obliki, ki je farmakološko aktivna (31, 32). S tega vidika bi bila lahko transdermalna izpostavljenost bisfenolom še bolj problematična kot peroralna.

Enak kot BPA lahko koža absorbira tudi njegove nadomestke, pri čemer se bolje absorbirajo tisti z višjim porazdelitvenim koeficientom in nižjo molekulsko maso. Reale in sod. so ugotovili, da je učinkovitost absorpcije preko kože za BPA in njegove nadomestke sledeča: BPA > D-8 >> BPS > PF201 (33). Kljub temu, da je PF201 trenutno eden izmed najbolj zastopanih razvijalcev barve v termičnem papirju, je glede njegove absorpcije zaenkrat malo znanega. Raziskave nakazujejo, da se ne absorbira,

a ker je nestabilen v kislem pH in vodnem okolju, bi lahko v koži bil tudi v obliki metabolitov, ki jih dosedanje meritve še niso upoštevale (20, 33).

Leta 2015 je EFSA objavila obširno poročilo, v katerem navaja, da termični papir predstavlja drugi največji vir izpostavljenosti BPA pri osebah, starejših od treh let (takoj za izpostavljenostjo preko hrane) (34). Predpostavke temeljijo na oceni, da smo povprečno vsak dan v stiku s termičnim papirjem deset sekund, pri čemer se ga dotikamo s tremi prsti in se preko enega prsta absorbira 1,4 µg BPA. Povprečno naj bi bili torej otroci, starejši od treh let, dnevno izpostavljeni 68,8, najstniki 93,8, odrasli pa 58,9 ng BPA na kg telesne mase, po najslabšem scenariju pa bi najstniki lahko dosegli celo 863 in odrasli 542 ng BPA na kg telesne mase samo iz termičnega papirja (34).

Leta 2023 so Semerjian in sod. v vzorcih termičnega papirja določili BPA v koncentracijah med < 0,02 do 978,2 ng/mg. Določili so, da bi po najslabšem scenariju pri poklicno izpostavljenih osebah dnevni vnos BPA preko omenjenega termičnega papirja bil 52 ng na kg telesne mase za ženske in 43 ng na kg telesne mase za moške, kar že presega novi dopustni dnevni vnos 0,2 ng na kg telesne mase, tudi brez upoštevanja vnosa preko hrane in drugih virov (35). Po drugi strani pa so Bernier in sod. že leta 2017 poročali, da lahko v primeru, ko z računom čakamo na prevzem hrane, čas stika s termičnim papirjem v povprečju traja tudi 11,5 minute, pri čemer se ga večina dotika z dlanjo in ne le s tremi prsti. Ugotovili so, da bi bili lahko v najslabšem primeru, torej pri daljšem rokovanju s termičnim papirjem, ki vsebuje najvišje izmerjene koncentracije BPA (26,3 mg/g) in se ga dotikamo s celotno dlanjo, dnevno izpostavljeni tudi več desetim µg BPA (17).

Da je transdermalna izpostavljenost bisfenolom iz termičnega papirja opazna tudi *in vivo*, so potrdile raziskave humanega biomonitoringa, ki so spremljale pojavnost bisfenolov pri osebah, ki poklicno rokujejo s termičnim papirjem (npr. zaposleni v lekarnah, trgovinah in restavracijah). Ndaw in sod. so dokazali, da je koncentracija celokupnega (prostega in konjugiranega) BPA v urinu delavcev, ki so vsakodnevno izpostavljeni termičnemu papirju z 1–2 % BPA, dva- do trikrat višja v primerjavi s kontrolno skupino (2,89 µg/g kreatinina pri kontrolah in 6,76 µg/g kreatinina pri poklicno izpostavljenih), medtem ko pri nekonjugiranem BPA ni bilo razlik (0,21 in 0,22 µg/g kreatinina) (22). Thayer in sod. so proučevali koncentracije BPA v urinu in serumu pri poklicno izpostavljenih posameznikih pred opravljenim delom in po njem. Opazili so, da je koncentracija BPA v



urinu po delu bodisi narasla ali upadla, vendar je bila povprečna koncentracija po delu pri izpostavljenih posameznikih (2,76 µg/g kreatinina) značilno višja kot pri kontrolni skupini (1,25 µg/g kreatinina). V serumu so BPA zaznali le redko (21).

Raziskav, ki bi glede na vsebnost nadomestkov BPA v termičnem papirju predvidevale dnevno izpostavljenost posameznemu nadomestku, je zaenkrat zelo malo, prav tako ni določenega dopustnega dnevnega vnosa za nadomestke. Yang in sod. so v različnih oblikah termičnega papirja (računi, kino vstopnice, termične nalepke, letalske vozovnice itd.) zaznali prisotnost BPA, BPS, 2,4-BPS, D-90, D-8, BPS-MAE in TGSA in ocenili, da če se vsake izmed omenjenih vrst termičnega papirja dnevno dotikamo deset sekund, smo preko dermalne absorpcije povprečno izpostavljeni 1,7 µg bisfenolov (v najslabšem primeru tudi do 4,24 µg), kar za 70 kg težkega človeka pomeni 24,3 ng na kg telesne mase, to pa 120-krat presega novi dopustni dnevni vnos za BPA (36).

Podobno so Liao in sod. ocenili, da smo pri rokovanju z različnimi oblikami termičnega papirja dnevno izpostavljeni povprečno 293 ng BPS (v najslabšem primeru 21.806 ng/dan pri poklicno izpostavljenih), kar za 70 kg težkega človeka pomeni 4,2 ng BPS na kg telesne mase na dan (37), medtem ko Russo in sod. (38) ocenjujejo, da smo preko termičnih računov dnevno povprečno izpostavljeni 24,4 ng/dan (pri poklicno izpostavljenih 15.600 ng/dan), kar tudi pri 70 kg težki osebi pomeni 0,3 ng na kg telesne mase na dan, s čimer je že dosežen dopustni dnevni vnos za BPA. Razlike v izpostavitvah izhajajo iz razlik v koncentraciji bisfenolov v vzorcih termičnega papirja, predpostavkah o času rokovanja in predpostavljeni kinetiki absorpcije, pri kateri podatki temeljijo na znanih kinetičnih parametrih za BPA. Dopustni dnevni vnos za BPS sicer ni znan in tu podane vrednosti služijo orientacijsko za primerjavo z BPA.

Humani biomonitoring izpostavljenosti BPS in D-8 je pokazal, da imajo posamezniki, ki so poklicno izpostavljeni termičnemu papirju z BPS, značilno povečane koncentracije BPS v urinu po opravljenem delu v primerjavi s koncentracijo pred delom (z 0,23 na 0,54 µg/g kreatinina), vendar te vrednosti niso značilno drugačne od neizpostavljenih kontrol (0,41 µg/g kreatinina) (21). D-8 so v urinu bolj pogosto zaznali pri delavcih, ki so dnevno izpostavljeni papirju z D-8, kot v kontrolni skupini. V serumu delavcev so BPS zaznali le redko, medtem ko so D-8 pogosto zaznali tudi pri osebah, ki poklicno rokujejo s termičnim papirjem, ki sicer vsebuje druge razvijalce (21).

Pomemben vir izpostavljenosti bisfenolom so tudi termične nalepke za označevanje hrane. V pred kratkim objavljeni raziskavi iz Severne Amerike BPA v takšnih nalepkah niso zasledili, bili pa so prisotni njegovi nadomestki BPS, D-8, D-90, TGSA in PF201 (18). V sklopu te raziskave so prav tako dokazali, da lahko BPS, D-8, D-90 in PF201 iz nalepk preko plastične ovojnine prehajajo v pakirano hrano (v tem primeru je bila raziskava izvedena na pakiranih ribah). Prav tako so omenjene nadomestke zasledili v ostalih komponentah ovojnine za pakiranje hrane (18).

## 4 TOKSIČNI UČINKI IZPOSTAVLJENOSTI NAJPOGOSTEJŠIM BISFENOLOM V TERMIČNEM PAPIRJU

Koncentracije bisfenolov, izmerjene v serumu oz. urinu, so v nizkih nanomolarnih območjih (ng/mL) (39). Raziskave *in vitro*, ki proučujejo vplive bisfenolov, pa so običajno izvedene v mikromolarnem območju (40, 41), kar je približno 1000-krat več od koncentracij *in vivo* (39, 42, 43). Vendar glede na zgoraj navedene podatke, da že z rokovanjem s termičnim papirjem, brez upoštevanja vnosa s hrano, dosežemo dopustni dnevni vnos za BPA, ne moremo izključiti, da podatki *in vivo* ne predstavljajo toksikološko relevantnih koncentracij.

Vsesplošno prisotni bisfenol v termičnem papirju je BPA, katerega toksični učinki so tudi najbolj raziskani. BPA je agonist estrogenskega receptorja (1), antagonist androgenega receptorja (3), medtem ko na glukokortikoidni receptor deluje tako agonistično kot antagonistično (44). Poleg tega deluje kot agonist na mineralokortikoidni, pregnanski X in tiroidni receptor α (2, 45) ter kot antagonist na progesteronski in konstitutivni androstanski receptor ter jetrni receptor X (46–48). Višje koncentracije BPA v krvi oz. serumu so ugotovili pri bolnicah s policističnimi jajčniki, bolnicah s ponavljajočimi se spontanimi splavi ter ženskah z zgodovino prezgodnjega poroda. Prav tako so opazili povezavo z debelino endometrija, ki jo prisotnost BPA lahko pri mlajših ženskah zveča in pri starejših zmanjša. Tudi pri moških BPA vpliva na njihovo reproduktivno sposobnost (49). BPA se preko matere prenese na otroka preko placente in popkovine (50, 51) in s tem vpliva na razvoj ploda. Le nekaj raziskav je proučevalo vpliv BPA na razvoj ploda in te nakazujejo, da BPA prispeva k manjši porodni masi, vpliva na razvoj organov (52), nastop pubertete ter



preko neuroendokrine modulacije tudi na mentalno sposobnost in obnašanje, npr. na hiperaktivnost in motnje spanja (53). Izpostavljenost BPA je tudi dejavnik, ki prispeva k nastanku diabetesa tipa 2 (5), abdominalne debelosti (54), nealkoholne zamaščenosti jeter (55), koronarne srčne bolezni in ateroskleroze (56, 57) ter številnih rakavih bolezni (58, 59). Uvrščajo ga celo med epigenetske dejavnike (7, 49). Prav tako ni zanemarljiv vpliv BPA na imunski sistem (4).

Na podlagi raziskav na miših, kjer je izpostavljenost BPA porušila razmerje med celicami Th1 in Th2 ter prispevala k neustrezni aktivaciji in diferenciaciji regulatornih celic T (60), je EFSA leta 2023 drastično znižala dopustni dnevni vnos za BPA (12). EFSA je tudi zaključila, da BPA ne inducira mutacij v bakterijah, medtem ko povzroča prekinitve verige DNA ter ima klastogene in aneogene učinke v celicah sesalcev *in vitro*. Domnevajo, da so mehanizmi, povezani z oksidativnim stresom, odgovorni za poškodbe DNA in klastogeno aktivnost BPA *in vitro*. Razpoložljive raziskave *in vivo* dajejo omejene in nedosledne dokaze o poškodbah DNA in kromosomov (12, 61).

Podatki o genotoksičnosti BPS, ki je najpogostejši nadomestek BPA v termičnem papirju, so mnogokrat nasprotujoči, saj ga v nekaterih raziskavah *in vitro* opredeljujejo kot negenotoksičnega (61), medtem ko novejša raziskava kažejo vpliv na cepitev verige DNA (62). Tudi BPS je agonist estrogenskega receptorja (1) ter antagonist androgenega in glukokortikoidnega receptorja (3). Tako kot BPA je agonist s peroksisomskim proliferatorjem aktiviranega receptorja  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) in posledično moti metabolizem lipidov. S tem je dejavnik za pojav debelosti (63), povezujejo pa ga tudi s povečanim tveganjem za nastanek srčno-žilnih bolezni (64). Glede na negativen vpliv na reproduktivno zdravje, ga ECHA uvršča v kategorijo 1B za reproduktivno toksičnost (14). Tako kot BPA lahko tudi BPS in njegov derivat D-8 prehajata preko matere v plod. V raziskavi na nosečnicah so BPA in D-90 zaznali v placentah vseh nosečnic, BPS pa pri 93 % (51). Prenatalna izpostavljenost BPS lahko vpliva na otrokov razvoj živčnega sistema (65).

Za ostale nadomestke BPA, ki se pojavljajo v termičnih papirjih, je izjemno malo podatkov. BPS-MAE deluje kot antagonist estrogenskega in androgenega receptorja (66), medtem ko se PF201 ne veže na estrogenski oziroma androgeni receptor (67). Raziskave *in silico* so pokazale, da BTUM in PF201 lahko interagirata s številnimi proteini, ki so vpleteni v patogenezo srčno-žilnih in ščitničnih bolezni, diabetesa ter rakov pljuč, dojk, materničnega vratu in prostate (68).

## 5 SKLEP

Prisotnost bisfenolov v termičnem papirju s toksikološkega vidika nikakor ni zanemarljiva. Na podlagi dosedanjih raziskav lahko zaključimo, da strukturni analogi oz. tudi drugi nadomestki BPA vsaj deloma prehajajo preko kože, nato pa le z delno metabolno pretvorbo vstopijo v sistemski obtok v farmakološko aktivni obliki. Nadomestki BPA vstopajo na trg brez celovite predhodne toksikološke obravnave, ki bi potrdila, ali so bolj varni kot BPA ali ne. Glede na delno strukturno podobnost z BPA in njegov širok spekter delovanja sklepamo, da imajo tudi nadomestki številne tarče v človeškem telesu in so najverjetneje prav tako vključeni v patogenezo različnih bolezni. Podatkov o toksičnih učinkih BPA je vedno več in skladno s tem je EFSA leta 2023 za 20.000-krat znižala dopustni dnevni vnos. Skrb zbujajoče dejstvo je, da smo lahko že preko rokovanja s termičnim papirjem dovolj izpostavljeni bisfenolom, da se preseže novi dopustni dnevni vnos za BPA, pri čemer vnos bisfenolov s hrano sploh ni upoštevan. Še posebej so ranljive skupine, ki poklicno rokujejo s termičnim papirjem, torej od prodajalcev na blagajnah do farmacevtov v lekarnah. Kljub temu, da zaenkrat ni podanih dopustnih dnevni vnosov za nadomestke BPA in posledično za njih ne moremo zanesljivo oceniti tveganja za zdravje, je potrebno previdno in ozaveščeno rokovati s termičnim papirjem.

## 6 LITERATURA

1. Durcik M, Hiti L, Tomašič T, Peterlin Mašič L. New bisphenol A and bisphenol S analogs: Evaluation of their hERa agonistic and antagonistic activities using the OECD 455 *in-vitro* assay and molecular modeling. *Chem Biol Interact.* 2022 Feb 25;354:109820.
2. Grimaldi M, Boulahtouf A, Toporova L, Balaguer P. Functional profiling of bisphenols for nuclear receptors. *Toxicology.* 2019 May 15;420:39–45.
3. Ma M, Zhao W, Tan T, Hitabatuma A, Wang P, Wang R, et al. Study of eighteen typical bisphenol analogues as agonist or antagonist for androgen and glucocorticoid at sub-micromolar concentrations *in vitro*. *Science of the Total Environment.* 2022 May 20;822.
4. Kodila A, Franko N, Sollner Dolenc M. A review on immunomodulatory effects of BPA analogues. *Archives of Toxicology* 2023 97:7 [Internet]. 2023 May 19 [cited 2023 Jul 12];97(7):1831–46. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-023-03519-y>

5. Jiang W, Ding K, Huang W, Xu F, Lei M, Yue R. Potential effects of bisphenol A on diabetes mellitus and its chronic complications: A narrative review. *Heliyon*. 2023 May 1;9(5):e16340.
6. Tvrđý V, Dias P, Nejmanová I, Carazo A, Jirkovský E, Pourová J, et al. The effects of bisphenols on the cardiovascular system *ex vivo* and *in vivo*. *Chemosphere* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Jul 12];313. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36528156/>
7. Cariati F, Carbone L, Conforti A, Bagnulo F, Peluso SR, Carotenuto C, et al. Bisphenol A-Induced Epigenetic Changes and Its Effects on the Male Reproductive System. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Jul 30 [cited 2024 Mar 1];11:453. Available from: [/pmc/articles/PMC7406566/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36528156/)
8. Singh G, Lu D, Liu C, Hower D. Analytical challenges and recent advances in the identification and quantitation of extractables and leachables in pharmaceutical and medical products. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2021 Aug 1;141:116286.
9. Testai E, Hartemann P, Rodríguez-Farre E, Rastogi SC, Bustos J, Gundert-Remy U, et al. The safety of the use of bisphenol A in medical devices. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2016 Aug 1;79:106–7.
10. Bisphenol A in Batch 2 of the Challenge - Canada.ca [Internet]. [cited 2022 Nov 3]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/chemical-substances/challenge/batch-2/bisphenol-a.html>
11. Commission directive 2011/8/EU [Internet]. [cited 2022 Nov 4]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32011L0008>
12. Lambré C, Barat Baviera JM, Bolognesi C, Chesson A, Cocconcelli PS, Crebelli R, et al. Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal* [Internet]. 2023 Apr;21(4). Available from: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2023.6857>
13. BPA being replaced by BPS in thermal paper, ECHA survey finds [Internet]. [cited 2023 Nov 30]. Available from: <https://echa.europa.eu/sl/-/bpa-being-replaced-by-bps-in-thermal-paper-echa-survey-finds>
14. ECHA: Assessment of regulatory needs [Internet]. [cited 2022 Nov 4]. Available from: [https://echa.europa.eu/documents/10162/3448017/GMT\\_109\\_Bisphenols\\_Report\\_public\\_23502\\_en.pdf/1bd5525c-432c-495d-9dab-d7806bf34312?t=1647590013566](https://echa.europa.eu/documents/10162/3448017/GMT_109_Bisphenols_Report_public_23502_en.pdf/1bd5525c-432c-495d-9dab-d7806bf34312?t=1647590013566)
15. Bisphenols with endocrine disrupting properties for the environment and their salts [Internet]. [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://echa.europa.eu/en/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e1853413ea>
16. EPA: Bisphenol A alternatives in thermal paper [Internet]. [cited 2022 Nov 4]. Available from: [https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-08/documents/bpa\\_final.pdf](https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-08/documents/bpa_final.pdf)
17. Bernier MR, Vandenberg LN. Handling of thermal paper: Implications for dermal exposure to bisphenol A and its alternatives. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Aug 22];12(6):e0178449. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0178449>
18. Xu Z, Tian L, Liu L, Goodyer CG, Hales BF, Bayen S. Food Thermal Labels are a Source of Dietary Exposure to Bisphenol S and Other Color Developers. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2023 Mar 28 [cited 2023 Aug 22];57(12):4984–91. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.est.2c09390>
19. Vervliet P, Gys C, Caballero-Casero N, Covaci A. Current-use of developers in thermal paper from 14 countries using liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Toxicology*. 2019 Mar 15;416:54–61.
20. Eckardt M, Simat TJ. Bisphenol A and alternatives in thermal paper receipts - a German market analysis from 2015 to 2017. *Chemosphere*. 2017 Nov 1;186:1016–25.
21. Thayer KA, Taylor KW, Garantzotis S, Schurman SH, Kissling GE, Hunt D, et al. Bisphenol A, Bisphenol S, and 4-Hydroxyphenyl 4-Isopropoxyphenylsulfone (BPSIP) in Urine and Blood of Cashiers. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 Sep 5];124(4):437–44. Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1409427>
22. Ndaw S, Remy A, Jargot D, Robert A. Occupational exposure of cashiers to Bisphenol A via thermal paper: urinary biomonitoring study. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Sep 5];89(6):935–46. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00420-016-1132-8>
23. Commission regulation (EU) 2016/2235 Annex XVII [Internet]. [cited 2022 Nov 4]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32016R2235>
24. Banaderakhshan R, Kemp P, Breul L, Steinbichl P, Hartmann C, Fürhacker M. Bisphenol A and its alternatives in Austrian thermal paper receipts, and the migration from reusable plastic drinking bottles into water and artificial saliva using UHPLC-MS/MS. *Chemosphere*. 2022 Jan 1;286.
25. Yang Y, Yang Y, Zhang J, Shao B, Yin J. Assessment of bisphenol A alternatives in paper products from the Chinese market and their dermal exposure in the general population. *Environmental Pollution*. 2019 Jan 1;244:238–46.
26. ECHA. Bisphenol S has replaced bisphenol A in thermal paper [Internet]. [cited 2023 Aug 31]. Available from: <https://echa.europa.eu/sl/-/bisphenol-s-has-replaced-bisphenol-a-in-thermal-paper>
27. Goldinger DM, Demierre AL, Zoller O, Rupp H, Reinhard H, Magnin R, et al. Endocrine activity of alternatives to BPA found in thermal paper in Switzerland. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2015 Apr 1;71(3):453–62.
28. Björnsdotter MK, Jonker W, Legradi J, Kool J, Ballesteros-Gómez A. Bisphenol A alternatives in thermal paper from the Netherlands, Spain, Sweden and Norway. Screening and potential toxicity. *Science of The Total Environment*. 2017 Dec 1;601–602:210–21.
29. Eckardt M, Kubicova M, Tong D, Simat TJ. Determination of color developers replacing bisphenol A in thermal paper receipts using diode array and Corona charged aerosol detection—A German market analysis 2018/2019. *J Chromatogr A*. 2020 Jan 4;1609:460437.
30. Biedermann S, Tschudin P, Grob K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal Bioanal Chem* [Internet]. 2010 Sep 11 [cited 2023 Aug 22];398(11):571–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-010-3936-9>
31. Zalko D, Jacques C, Duplan H, Bruel S, Perdu E. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere*. 2011 Jan 1;82(3):424–30.
32. Toner F, Allan G, Dimond SS, Waechter JM, Beyer D. *In vitro* percutaneous absorption and metabolism of Bisphenol A (BPA) through fresh human skin. *Toxicology in Vitro*. 2018 Mar 1;47:147–55.
33. Reale E, Vernez D, Hopf NB. Skin Absorption of Bisphenol A and Its Alternatives in Thermal Paper. *Ann Work Expo Health*



- [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2023 Aug 22];65(2):206–18. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/annweh/wxaa095>
34. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*. 2015 Jan 1;13(1).
  35. Semerjian L, Alawadhi N, Nazer K. Detection of bisphenol A in thermal paper receipts and assessment of human exposure: A case study from Sharjah, United Arab Emirates. *PLoS One* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Oct 14];18(3). Available from: [/pmc/articles/PMC10047534/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10047534/)
  36. Yang Y, Yang Y, Zhang J, Shao B, Yin J. Assessment of bisphenol A alternatives in paper products from the Chinese market and their dermal exposure in the general population. *Environmental Pollution*. 2019 Jan 1;244:238–46.
  37. Liao C, Liu F, Kannan K. Bisphenol S, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol a residues. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2012 Jun 19 [cited 2023 Oct 18];46(12):6515–22. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/es300876n>
  38. Russo G, Barbato F, Grumetto L. Monitoring of bisphenol A and bisphenol S in thermal paper receipts from the Italian market and estimated transdermal human intake: A pilot study. *Science of the Total Environment* [Internet]. 2017 [cited 2023 Oct 18];599:68–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.04.1920048-9697/>
  39. Gao C, He H, Qiu W, Zheng Y, Chen Y, Hu S, et al. Oxidative Stress, Endocrine Disturbance, and Immune Interference in Humans Showed Relationships to Serum Bisphenol Concentrations in a Dense Industrial Area. *Environ Sci Technol*. 2021 Feb 2;55(3):1953–63.
  40. Švajger U, Sollner Dolenc M, Jeras M. In vitro impact of bisphenols BPA, BPF, BPAF and 17 $\beta$ -estradiol (E2) on human monocyte-derived dendritic cell generation, maturation and function. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 May 9];34:146–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2016.02.030>
  41. Buoso E, Kenda M, Masi M, Linciano P, Galbiati V, Racchi M, et al. Effects of Bisphenols on RACK1 Expression and Their Immunological Implications in THP-1 Cells. *Front Pharmacol*. 2021 May;12.
  42. Owczarek K, Kubica P, Kudlak B, Rutkowska A, Konieczna A, Rachoń D, et al. Determination of trace levels of eleven bisphenol A analogues in human blood serum by high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Science of The Total Environment*. 2018 Jul 1;628–629:1362–8.
  43. Li A, Zhuang T, Shi W, Liang Y, Liao C, Song M, et al. Serum concentration of bisphenol analogues in pregnant women in China. *Science of the Total Environment*. 2020;707.
  44. Chen Q, Zhou C, Shi W, Wang X, Xia P, Song M, et al. Mechanistic in silico modeling of bisphenols to predict estrogen and glucocorticoid disrupting potentials. *Science of The Total Environment*. 2020 Aug 1;728:138854.
  45. Lei B, Xu J, Peng W, Wen Y, Zeng X, Yu Z, et al. In vitro profiling of toxicity and endocrine disrupting effects of bisphenol analogues by employing MCF-7 cells and two-hybrid yeast bioassay. *Environ Toxicol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Nov 16];32(1):278–89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/tox.22234>
  46. Šauer P, Švecová H, Grabicová K, Gönül Aydın F, Mackulak T, Kodeš V, et al. Bisphenols emerging in Norwegian and Czech aquatic environments show transthyretin binding potency and other less-studied endocrine-disrupting activities. *Science of The Total Environment*. 2021 Jan 10;751:141801.
  47. Kojima H, Takeuchi S, Sanoh S, Okuda K, Kitamura S, Uramaru N, et al. Profiling of bisphenol A and eight its analogues on transcriptional activity via human nuclear receptors. *Toxicology*. 2019;413:48–55.
  48. Liu X, Sakai H, Nishigori M, Suyama K, Nawaji T, Ikeda S, et al. Receptor-binding affinities of bisphenol A and its next-generation analogs for human nuclear receptors. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019;377.
  49. Ma Y, Liu H, Wu J, Yuan L, Wang Y, Du X, et al. The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environ Res*. 2019 Sep 1;176:108575.
  50. Balakrishnan B, Henare K, Thorstensen EB, Ponnampalam AP, Mitchell MD. Transfer of bisphenol A across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(4):393.e1-393.e7.
  51. Pan Y, Deng M, Li J, Du B, Lan S, Liang X, et al. Occurrence and Maternal Transfer of Multiple Bisphenols, including an Emerging Derivative with Unexpectedly High Concentrations, in the Human Maternal-Fetal-Placental Unit. *Environ Sci Technol*. 2020;54(6):3476–86.
  52. Pinney SE, Mesaros CA, Snyder NW, Busch CM, Xiao R, Aijaz S, et al. Second trimester amniotic fluid bisphenol A concentration is associated with decreased birth weight in term infants. *Reproductive Toxicology*. 2017 Jan 1;67:1–9.
  53. Perera F, Vishnevsky J, Herbstman JB, Calafat AM, Xiong W, Rauh V, et al. Prenatal bisphenol a exposure and child behavior in an innercity cohort. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012 Aug [cited 2024 Mar 1];120(8):1190–4. Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1104492>
  54. Amin MM, Ebrahim K, Hashemi M, Shoshtari-Yeganeh B, Rafiei N, Mansourian M, et al. Association of exposure to Bisphenol A with obesity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *Int J Environ Health Res* [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2024 Mar 1];29(1):94–106. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09603123.2018.1515896>
  55. Verstraete SG, Wojcicki JM, Perito ER, Rosenthal P. Bisphenol a increases risk for presumed non-alcoholic fatty liver disease in Hispanic adolescents in NHANES 2003-2010. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Mar 1];17(1):1–8. Available from: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-018-0356-3>
  56. Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C. Bisphenol A and Peripheral Arterial Disease: Results from the NHANES. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012 [cited 2024 Mar 1];120(9):1297–300. Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1104114>
  57. Melzer D, Gates P, Osborn NJ, Henley WE, Cipelli R, Young A, et al. Urinary Bisphenol A Concentration and Angiography-Defined Coronary Artery Stenosis. *PLoS One* [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2024 Mar 1];7(8):e43378. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0043378>
  58. Leung YK, Govindarajah V, Cheong A, Veevers J, Song D, Gear R, et al. Gestational high-fat diet and bisphenol A exposure heightens mammary cancer risk. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Mar 1];24(7):365–78. Available from: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/24/7/365.xml>
  59. Tse LA, Lee PMY, Ho WM, Lam AT, Lee MK, Ng SSM, et al. Bisphenol A and other environmental risk factors for prostate cancer in Hong Kong. *Environ Int*. 2017 Oct 1;107:1–7.

60. Gao L, Dong Y, Lin R, Meng Y, Wu F, Jia L. The imbalance of Treg/Th17 cells induced by perinatal bisphenol A exposure is associated with activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in male offspring mice. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Jul 12];137. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32028014/>
61. Hercog K, Maisanaba S, Filipič M, Sollner-Dolenc M, Kač L, Žegura B. Genotoxic activity of bisphenol A and its analogues bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF and their mixtures in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. *Science of The Total Environment*. 2019 Oct 15;687:267–76.
62. Sendra M, Štampar M, Fras K, Novoa B, Figueras A, Žegura B. Adverse (geno)toxic effects of bisphenol A and its analogues in hepatic 3D cell model. *Environ Int*. 2023 Jan 1;171:107721.
63. Thoene M, Dzika E, Gonkowski S, Wojtkiewicz J. Bisphenol S in Food Causes Hormonal and Obesogenic Effects Comparable to or Worse than Bisphenol A: A Literature Review. [cited 2023 Sep 20]; Available from: [www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients)
64. Wang R, Fei Q, Liu S, Weng X, Liang H, Wu Y, et al. The bisphenol F and bisphenol S and cardiovascular disease: results from NHANES 2013-2016. *Environ Sci Eur* [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 21];34:4. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12302-021-00586-9>
65. Jiang Y, Li J, Xu S, Zhou Y, Zhao H, Li Y, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and its alternatives and child neurodevelopment at 2 years. *J Hazard Mater*. 2020 Apr 15;388:121774.
66. Pelch KE, Li Y, Perera L, Thayer KA, Korach KS. 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. *Toxicological Sciences*. 2019;172(1):23–37.
67. Keminer O, Teigeler M, Kohler M, Wenzel A, Arning J, Kaßner F, et al. A tiered high-throughput screening approach for evaluation of estrogen and androgen receptor modulation by environmentally relevant bisphenol A substitutes. *Science of the Total Environment*. 2020;717.
68. Montes-Grajales D, Morelos-Cortés X, Olivero-Verbel J. Discovery of new protein targets of bpa analogs and derivatives associated with noncommunicable diseases: A virtual high-throughput screening. *Environ Health Perspect*. 2021 Mar 1;129(3).

