

Негативное влияние фталатов на мужскую репродуктивную систему и фертильность

А.О. Седова, В.Б. Черных

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Вячеслав Борисович Черных chernykh@med-gen.ru

В обзоре представлены данные литературы о негативном влиянии фталатов на мужскую репродуктивную систему, сперматогенез, параметры эякулята и мужскую фертильность. При анализе научных публикаций найдено небольшое число исследований, посвященных изучению влияния фталатов на репродуктивное здоровье, гаметогенез и его гормональную регуляцию у человека и лабораторных моделей (крысы, мыши). Хотя эпидемиологические исследования о влиянии фталатов на репродуктивную функцию и фертильность мужчин немногочисленны, отдельные токсикологические исследования показывают, что некоторые фталаты являются потенциальными репротоксикантами.

Ключевые слова: фталаты, репротоксиканты, репродукция человека, сперматогенез, сперматозоиды, ДНК, фертильность

Для цитирования: Седова А.О., Черных В.Б. Негативное влияние фталатов на мужскую репродуктивную систему и фертильность. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(2):19–30. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-19-30

The negative impact of phthalates on male reproductive system and fertility

A.O. Sedova, V.B. Chernykh

N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Vyacheslav Borisovich Chernykh chernykh@med-gen.ru

The paper overviews the negative impact of phthalates on the male reproductive system, spermatogenesis, semen parameters and male fertility. The analysis of the literature revealed few studies devoted to the study of the effect of phthalates on reproductive health, gametogenesis and fertility in humans and laboratory models (rats, mice). Although epidemiological studies on the effect of phthalates on the male reproductive health are not big, some toxicological studies show that some phthalates are potential reprotoxicants.

Keywords: phthalates, reprotoxicants, human reproduction, spermatogenesis, spermatozoa, DNA, fertility

For citation: Sedova A.O., Chernykh V.B. The negative impact of phthalates on male reproductive system and fertility. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2023;24(2):19–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-2-19-30

Введение

Биологическая роль мужской репродуктивной системы в значительной мере связана со сперматогенезом, а также транспортировкой мужских гамет к женским гаметам. Сперматогенез — сложный, многоэтапный и скоординированный процесс деления, дифференцировки и созревания половых клеток от сперматогонимальных стволовых клеток до зрелых мужских гамет — сперматозоидов. На этот процесс влияет большое количество факторов: физических, химических, био-

логических, психосоциальных и др. Физические, химические и биологические факторы могут оказывать неблагоприятное влияние на репродуктивную систему и фертильность человека, оказывая различные негативные воздействия: мутагенные (геномные, хромосомные мутации, генные и эпигенетические), гонадотропные, гаметотропные, эмбриотропные, канцерогенные. Их эффекты могут приводить к нарушению развития эмбриона, врожденным аномалиям, в том числе к дефектам развития и/или функционирования гонад и/или других

органов репродуктивной системы у потомства, нарушению гаметогенеза, бесплодию или снижению фертильности [1].

Фталаты и их свойства

Фталаты (phthalates) — группа низкомолекулярных химических соединений, относящихся к сложным эфирам фталевой кислоты. По физико-химическим свойствам они представляют собой низкотлетучие, высококипящие жидкости, малорастворимые в воде [2, 3]. Фталаты широко используют в повседневной жизни, их применяют в промышленном производстве как пластификаторы для смягчения пластмассовых изделий, в том числе медицинских, а также для сохранения цвета и запаха в потребительских товарах и средствах личной гигиены, в упаковке пищевых продуктов [4]. Группа фталатов включает множество соединений с различными структурами, свойствами и применением (табл. 1).

Фталаты практически повсеместно присутствуют в воздухе, воде, продуктах питания, так как химически не связаны с полимерными матрицами и «вымываются» из пластиковых изделий при эксплуатации [5, 6]. Попадание фталатов в организм человека происходит

при вдыхании (ингаляционно), приеме воды или пищи (энтерально), посредством абсорбции через кожу (трансдермально) и при парентеральном воздействии медицинских изделий (тюбинги, катетеры, пакеты для крови и парентерального питания), содержащих фталаты [7]. Низкомолекулярные фталаты (с количеством атомов углерода в молекуле не более 3, $C \leq 3$) используют в основном в средствах личной гигиены, среднемолекулярные фталаты ($C 4-6$) содержатся в растворителях и пластификаторах, высокомолекулярные фталаты ($C \geq 7$) входят в состав пластификаторов [8]. Соединения с количеством атомов углерода < 6 являются более токсичными по сравнению с соединениями, содержащими большее число атомов углерода. Важное гигиеническое значение имеют процессы деструкции и старения пластификаторов, так как эти явления и связаны с выделением в окружающую среду вредных химических веществ. Например, деструкция, как правило, характеризуется разрывом молекулярной цепи или обрывом боковых групп соединения, что приводит к снижению молекулярной массы [9].

Общетоксическое действие фталатов и их метаболитов (табл. 2) на разные органы и системы человека

Таблица 1. Некоторые фталаты и их характеристика

Table 1. Some phthalates and their characteristics

Название по ИЮПАК IUPAC name	Аббре- виатура Abbreviation	Молекулярная масса, г/ммоль Molecular weight, g/mmol	Углеродное число (C) Carbon number	Где встречается/используется Where encountered/used
Диэтилфталат (диэтилбен- зол-1,2-дикарбоксилат) Diethyl phthalate (diethyl benzene- 1,2-dicarboxylate)	DEP	222,24	2	В воздухе, парфюмерии, средствах для мытья посуды и стирки, средствах личного ухода и гигиены In the air, perfumes, dish washing liquids and laundry detergents, personal care and hygiene products
Диаллилфталат Diallyl phthalate	DAP	246,26	3	Краски, покрытия, электрические и электронные изделия Paints, coatings, electrical and electronic devices
Диметилфталат (1,2-диметил- бензол-1,2-дикарбоксилат) Dimethyl phthalate (1,2-dimethyl benzene-1,2-dicarboxylate)	DMP	194,18	1	В качестве пластификатора, компонента репеллентов и отделочных материалов As plasticizer, component of repellants and finishing materials
Ди-2-метоксиэтилфталат (1,2-бис(2-метоксиэтил)бен- зол-1,2-дикарбоксилат) Bis(2-methoxyethyl) phthalate (1,2-bis(2-methoxyethyl)benzene- 1,2-dicarboxylate)	DMEP	282,28	3	Изделия для личной гигиены, лаки, краски, в качестве пластификатора для игрушек Personal hygiene products, polishes, paints, as plasticizer for toys
Диизононилфталат (1,2-бис(7-метилоктил)бен- зол-1,2-дикарбоксилат) Diisononyl phthalate (1,2-bis(7-me- thyloctyl)benzene-1,2-dicarboxylate)	DINP	418,60	9	В качестве пластификатора, в отделочных материалах As plasticizer, in finishing materials
Ди-н-гексилфталат (дигексил- бензол-1,2-дикарбоксилат) Di-n-hexyl phthalate (dihexyl benzene- 1,2-dicarboxylate)	DNHP	334,45	6	В качестве пластификатора пластмасс и кау- чука, электрические и электронные изделия As plasticizer for plastics and caoutchouc, in electrical and electronic devices



Окончание табл. 1

End of table 1

Название по ИЮПАК IUPAC name	Аббре- виатура Abbreviation	Молекулярная масса, г/ммоль Molecular weight, g/mmol	Углеродное число (C) Carbon number	Где встречается/используется Where encountered/used
Дибутилфталат Dibutyl phthalate	DBP	278,34	6	В качестве пластификатора, лабораторные химикаты, напольные покрытия As plasticizer, in laboratory chemicals, floor coatings
Бензилбутилфталат (бензилбутилбензол-1,2-дикарбоксилат) Butyl benzyl phthalate (benzyl butyl benzene-1,2-dicarboxylate)	BBP	312,35	4–7	В качестве пластификатора, в клеях и герметиках, напольные покрытия As plasticizer, in glues and sealers, floor coatings
Ди(2-этилгексил)фталат (ди(2-этилгексил)бензол-1,2-дикарбоксилат) Bis(2-ethyl hexyl)phthalate (bis(2-ethyl hexyl)benzene-1,2-dicarboxylate)	DEHP	390,55	8	Как пластификатор в медицинских изделиях, краски и покрытия, поливинилхлорид, мебель и предметы интерьера As plasticizer in medical materials, in paints and coatings, polyvinyl chloride, furniture and home decor
Моноэтилгексилфталат Monoethyl hexyl phthalate	MEHP	278,34	16	Краски и клеи, медицинские приборы, игрушки, упаковка для хранения пищевых продуктов Paints and glues, medical devices, toys, food storage

Примечание. ИЮПАК – Международный союз теоретической и прикладной химии (организация по стандартизации номенклатуры в химии).

Note. IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry.

Таблица 2. Некоторые фталаты и их метаболиты

Table 2. Some phthalates and their metabolites

Фталаты Phthalates	Метаболиты Metabolites
Диметилфталат (DMP) Dimethyl phthalate (DMP)	Монометилфталат (MMP) Monomethyl phthalate (MMP)
Диэтилфталат (DEP) Diethyl phthalate (DEP)	Моноэтилфталат (MEP) Monoethyl phthalate (MEP)
Дибутилфталат (DBP) Di-n-butyl phthalate (DBP)	Монобутилфталат (MBP) Mono-n-butyl phthalate (MBP)
Диизобутилфталат (DIBP) Di-iso-butyl phthalate (DIBP)	Моно-изо-бутилфталат (MiBP) Mono-iso-butyl phthalate (MiBP)
Бутилбензилфталат (BBzP) Butylbenzyl phthalate (BBzP)	Монобензилфталат (MBzP) Monobenzyl phthalate (MBzP)
Диэтилгексилфталат (DEHP) Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)	Моно(2-этилгексил)фталат (MEHP) Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) Моно(2-этил-5-гидроксигексил)фталат (МЕННР) Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MENHP) Моно(2-этил-5-оксогексил)фталат (МЕОНР) Mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate (MEOHP) Моно(2-этил-5-карбоксипентил)фталат (МЕСРР) Mono(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate (MECPP) Моно(2-карбокси-гексил)фталат (МСМНР) Mono(2-carboxy-hexyl) phthalate (MCMHP)
Диизононилфталат (DiNP) Di-iso-nonyl phthalate (DiNP)	Моноизононилфталат (MiNP) Mono-iso-nonyl phthalate (MiNP) Моно(гидрокси-изо-нонил)фталат (MHiNP) Mono(hydroxy-iso-nonyl) phthalate (MHiNP) Моно(оксо-изо-нонил)фталат (MOiNP) Mono(oxo-iso-nonyl) phthalate (MOiNP) Моно(карбокси-изо-октил)фталат (MCiOP) Mono(carboxy-iso-octyl) phthalate (MCiOP)

можно характеризовать как политропное. Помимо негативного воздействия на репродуктивную систему человека они могут оказывать неблагоприятное влияние на состояние и функцию сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем. В настоящее время фталаты относят к группе химических веществ, нарушающих функцию эндокринной системы (endocrine-disrupting chemical, EDC) [10, 11].

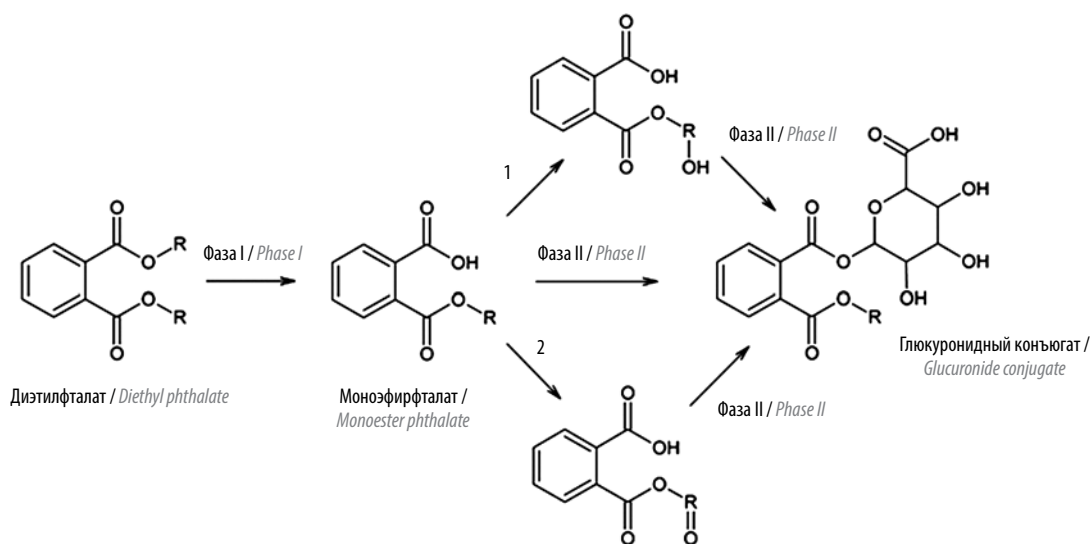
Метаболизм фталатов

Характер метаболизма фталатов и их специфические характеристики зависят от длины боковой цепи. Чем более разветвлены фталаты, тем более гидрофобным является отдельное соединение и тем больше доступно изомерных форм. Метаболический путь фталатов обычно состоит из двух фаз биотрансформации (см. рисунок). На первом этапе диэтилфталат в кишечнике и паренхиме гидролизуется (катализируясь липазами) в первичный метаболит – моноэтилфталат [12, 13]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что диэтилфталаты становятся более биологически активными, когда гидролизуются до моноэфирфталатов [14]. Коротко разветвленные фталаты в основном выводятся с мочой в виде моноэфирных фталатов, в то время как более длинно разветвленные фталаты подвергаются нескольким биотрансформациям, включая дальнейшее гидроксилирование и окисление [15, 16]. Второй этап представлен конъюгацией, которая катализируется ферментом уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансферазой, с образованием гидрофильного глюкуронидного конъюгата [17].

Процессы деструкции и «старения» фталатов как полимерных материалов протекают под воздействием определенных факторов окружающей среды, важнейшим из которых является окисление, происхо-

дующее даже при нормальных температурах. На ускорение деструкции могут влиять термическое воздействие и фотохимические реакции [9]. Например, повышение температуры может активировать кинетику миграции фталатов в воду [18]. Кроме того, большинство фталатов легко выделяются в окружающую среду, однако не способны долго сохраняться из-за фото-, био- и анаэробной деградации (например, бактерии рода *Enterobacter* способны разлагать молекулы дибутилфталата (DBP)) [19]. Фталаты, как и другие ксенобиотики, в организме человека подвергаются модификации посредством окисления и гидролиза. Однако, несмотря на быструю биотрансформацию и выведение большинства фталатов из организма через мочевыделительную систему, предполагают их постоянное присутствие в организме вследствие многократного попадания в организм с приемом воды и пищи, а также широко используемых в быту изделий, содержащих фталаты [4, 17]. Сведения о длительном воздействии фталатов на организм противоречивы. Так, например, по данным W.H. Lawrence (1978), при прекращении поступления эфиров фталиевой кислоты (фталатов) в организм их содержание в тканях быстро снижается [20]. Согласно другим данным, в условиях длительного поступления в организм фталаты способны накапливаться и вызывать хроническую интоксикацию [21]. Образ жизни и вредные привычки могут быть связаны с повышенным уровнем фталатов в организме. В частности, отмечена связь между курением и повышенным содержанием моноэтилфталата (МЕР) в семенной плазме [22] и моче у курильщиков [23].

Установлено, что фталаты могут являться фактором нарушения фертильности у мужчин, отмечаемого у 40–50 % супружеских пар с бесплодием [24]. Репротоксические эффекты фталатов могут включать про-



Пути метаболизма фталатов (адаптировано из [17])
Phthalate metabolism pathways (adapted from [17])

явление эпигенетических модификаций ДНК (мети-
лирование, ацетилирование гистонов, изменение
состава некодирующих РНК) в половых клетках, на-
рушение стероидогенеза, активацию оксидативного
стресса [25, 26]. Как EDC фталаты могут вызывать
эпигенетические изменения в сперматогенных клет-
ках, которые, в свою очередь, влияют на эпигеном
эмбриона, что может приводить к негативным транс-
генерационным эффектам у потомства [27]. В литера-

туре имеются немногочисленные данные о влиянии
фталатов на мужскую репродуктивную систему и фер-
тильность у человека, при этом некоторые из иссле-
дованных выборок сформированы из супружеских пар,
обращающихся для репродуктологического обследо-
вания по поводу планирования беременности или бес-
плодия в браке [28]. Обобщенные сведения о влиянии
некоторых фталатов на мужскую репродуктивную си-
стему представлены в табл. 3.

Таблица 3. Эффекты воздействия некоторых фталатов на мужскую репродуктивную систему

Table 3. Effects of some phthalates on the male reproductive system

Мишень Target	Фталаты Phthalates	Эффекты (человек/лабораторные животные) Effects (humans/lab animals)
Репродуктивная си- стема, эндокринная система Sex organs, endocrine system	DEHP, MEHP, DBP	Аномалии развития репродуктивной системы: нарушение половой дифферен- цировки, пороки развития семявыносящих протоков, семенных пузырьков, гипоспадия, крипторхизм [29] Anomalies of reproductive system development: aberrations of sex differentiation, congenital abnormalities of seminal ducts, seminal vesicles, hypospadias, cryptorchidism [29] Нарушение гормональных функций, повреждение гематотестикулярного барьера, нарушение функции клеток Сертоли, отслоение и апоптоз клеток герминативного эпителия в извитых семенных канальцах [30–33] Abnormal hormonal functions, damage to the hematotesticular barrier, abnormal functioning of Sertoli cells, shedding and apoptosis of germinal epithelium in the convoluted seminiferous tubules [30–33] Повышение уровня тестостерона [34] Elevated testosterone level [34] Нарушение биосинтеза стероидных гормонов в клетках Лейдига [25, 35] Abnormal production of steroid hormones in Leydig cells [25, 35]
Сперматогенез, параметры семенной жидкости Spermatogenesis, seminal fluid characteristics	MBP, MEHP, MEHHP, MEONP	Снижение объема эякулята и подвижности сперматозоидов [36] Decreased ejaculate volume and sperm motility [36] Повреждение гематотестикулярного барьера с последующим нарушением спер- матогенеза [30] Damage to the hematotesticular barrier with subsequent abnormal spermatogenesis [30]
	DEHP	Снижение подвижности сперматозоидов [37] Decreased sperm motility [37]
	MBP, MBzP	Снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, увеличение количества (%) мужских гамет с атипичными головками [38–40] Decreased sperm count and motility, increased (%) number of male gametes with atypical heads [38–40] Не обнаружено связи с нарушением подвижности, концентрации и морфологии сперматозоидов [41, 42] No correlation with sperm count, motility, and morphology [41, 42]
Фрагментация ДНК сперматозоидов Sperm DNA fragmentation	DEHP, MEHP	Связь между повреждением ДНК и присутствием фталатов и/или их метаболитов в моче [38] Correlation between DNA damage and presence of phthalates and/or their metabolites in urine [38] Повышенная продукция активных форм кислорода и перекисное окисление липидов, повышенная частота фрагментации ДНК сперматозоидов [43] Increased reactive oxygen species production and lipid peroxidation, increased frequency of sperm DNA fragmentation [43] Дозозависимое повреждение ДНК в сперматозоидах [44] Dose-dependent sperm DNA damage [44] Не обнаружено значимой корреляции между фталатами и повреждением ДНК [41, 45] No significant correlation between phthalates and DNA damage [41, 45]
Анеуплоидия в сперматозоидах Sperm aneuploidy	MBzP, MBP, MEHP, MEP	Повышение уровня анеуплоидии в мужских половых клетках [40] Increased aneuploidy level in male sex cells [40]

Механизмы патогенного действия фталатов как эндокринных дизрапторов (EDC)

Механизмы действия эндокринных дизрапторов (EDC) на мужскую репродуктивную систему недостаточно изучены. EDC включают вещества с эстрогенным и/или антиэстрогенным, андрогенным и/или антиандрогенным действием. Кроме того, установлено, что по крайней мере некоторые из них могут действовать как «имитаторы» или антагонисты естественных гормонов (андрогены, эстрогены и гормоны щитовидной железы). Они могут связываться с соответствующим гормональным рецептором и вызывать гормональную реакцию, особенно в отношении андрогеновых и эстрогеновых рецепторов (рецепторопосредованные механизмы) [46–48].

На молекулярном уровне EDC могут действовать через различные механизмы:

- посредством активации ядерных эстрогеновых рецепторов и рецепторов, которые связывают чувствительные к эстрогену элементы (estrogen responsive elements) в промоторах генах-мишеней, изменяя их экспрессию [49];
- через активацию связанных с мембраной эстрогеновых рецепторов mER и GPR30 (неядерные рецепторы стероидных гормонов). Их активация вызывает быстрые эффекты, реализующиеся через каскады внутриклеточных сигналов, запускаемые вторичными мессенджерами, и не требует изменения экспрессии генов [50];
- через перекрестное взаимодействие между геномными и негеномными сигнальными путями [51];
- посредством связывания с цитозольными рецепторами к эстрогенам, активирующими киназы и приводящими к активации сигнального каскада (пути) Src/Ras/ERK [52];
- через активацию регуляторных ядерных белков, взаимодействующих с эстрогеновыми рецепторами и экспрессирующихся в гонадах и стероидогенных тканях [53];
- посредством изменения метилирования ДНК и модификаций гистонов, которые могут приводить к эпигенетическим модификациям [54];
- через воздействие на ферментные пути, участвующие в биосинтезе стероидов или метаболизме гормонов (3 β -гидроксистероиддегидрогеназа и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа, ароматаза, сульфатазы) [55].

В ряде работ на лабораторных животных показано, что моно(2-этилгексил)фталат (МЕНП) — метаболит диэтилгексилфталата (ДЕНП) — может активировать сигнальные пути через рецепторы PPAR α и PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptors). Для активации транскрипции своих генов-мишеней PPAR подвергается гетеродимеризации с ретиноидным X-рецептором (RXR). Конвергенция сигнальных путей

PPAR и RXR играет важную роль в метаболизме липидов. Кроме того, показано, что активация вышеуказанных путей может стимулировать конкуренцию гетеродимеров PPAR/RXR за сайты связывания в ДНК, необходимые для транскрипции, тем самым ингибируя транскрипцию фермента ароматазы, который регулирует стероидогенез и необходим для полового созревания [56, 57]. В работе Y. Zhao и соавт. (2012) показано, что высокие уровни метаболита МЕНП ингибируют активность стероидных гормонов, вызывая окислительный стресс в клетках Лейдига и снижение синтеза тестостерона у самцов крыс [58].

Известно, что одним из компонентов негативного влияния фталатов на эндокринную систему у мужчин является их взаимодействие с холестерином в клетках Лейдига. Белок StAR (steroidogenic acute regulatory protein) способствует транспортировке холестерина в митохондрии клеток Лейдига. Нормальная транспортировка холестерина в митохондрии является необходимым этапом для выработки тестостерона. Высокий уровень МЕНП снижает выработку белка StAR и активность транспорта холестерина в митохондрии [57]. DBP может снижать уровень холестерина в плазме крови плода, что приводит к снижению синтеза тестостерона и, как следствие, к дефектам морфогенеза и функции тестикул, дефициту маскулинизации гонад, недостаточному развитию вторичных мужских половых признаков.

Кроме того, показано, что DBP может вызывать повреждение извитых семенных канальцев (ИСК), приводя к формированию многоядерных гоноцитов [59]. Клетки Сертоли продуцируют лиганды фактора стволовых клеток, в то время как гоноциты экспрессируют рецепторы c-kit, необходимые для взаимодействия между клетками Сертоли и гоноцитами. DBP снижает экспрессию как лигандов фактора стволовых клеток, так и рецепторов c-kit, тем самым влияя на взаимодействие клеток Сертоли и гоноцитов, необходимое для контроля дифференцировки незрелых мужских половых клеток. Аналогичным способом МЕНП ингибирует взаимодействие клеток Сертоли с гоноцитами, а также вызывает аномальную вакуолизацию в клетках Сертоли и разрушает промежуточный филамент виментин, который необходим сперматогенным клеткам для прикрепления к sustentocytam — клеткам Сертоли [60, 61]. МЕНП может влиять на сперматогенез, снижая пролиферацию клеток Сертоли, уменьшая их количество, нарушая взаимодействие с гоноцитами и вызывая апоптоз в клетках герминативного эпителия за счет увеличения экспрессии лиганда Fas [30].

Влияние фталатов на эндокринную систему и уровень гормонов

Гонадотропные и половые гормоны играют значимую роль в регуляции развития половой (репродуктивной)

системы, гаметогенеза и фертильности у человека. Эндокринные нарушения могут быть связаны с аномальным количеством или соотношением половых, гонадотропных или некоторых других гормонов, изменением рецепторной чувствительности или метаболизма гормонов, что, в свою очередь, может быть вызвано различными генетическими дефектами, врожденными аномалиями или приобретенными нарушениями, в том числе токсическим воздействием на организм химических факторов окружающей среды.

В некоторых исследованиях на грызунах (мышях и крысах) выявлена антианδροгенная активность фталатов и их метаболитов, которая приводит к снижению уровня тестостерона в сыворотке крови. Также исследования на самцах крыс показали, что перинатальное воздействие фталатов может вызывать аномалии развития органов мужской репродуктивной системы, в том числе нарушение половой дифференцировки, пороки развития семявыносящих протоков, семенных пузырьков, гипоспадию, крипторхизм [29]. На биомоделях (крысах) было продемонстрировано, что фталаты могут нарушать функционирование эндокринной системы, повреждать гематотестикулярный барьер, негативно влиять на функцию клеток Лейдига и Сертоли, вызывать отслоение и апоптоз клеток герминативного эпителия в ИСК [31, 32]. Так, ДЕНР в высоких концентрациях снижает уровень тестостерона, а в малых дозах вызывает его повышение, что может привести к гормональному дисбалансу и усиленному апоптозу мужских половых клеток [34]. Однократное пероральное введение МЕНР крысам линии Вистар показало, что моноэтилгексилфталат может специфически воздействовать на клетки Сертоли, в частности увеличивая экспрессию гена *МУС*, приводя к активации апоптоза в сперматогенных клетках [33]. Токсикологические исследования показали, что ДЕНР и ДВР являются тестикулярными токсикантами, нарушающими биосинтез стероидных гормонов в клетках Лейдига [25, 35].

Влияние фталатов на сперматогенез и параметры эякулята

В исследованиях влияния фталатов на организм человека обнаружено их репротоксическое действие на количество и качество спермы [36, 62]. Y.X. Wang и соавт. (2016) в своем исследовании отметили ассоциацию метаболитов фталатов (монобутилфталат (МВР), МЕНР, МЕННР, МЕОНР) со снижением объема эякулята, а также уровня монобензилфталата (МВзР) с повышенным количеством (%) морфологически аномальных (атипичных) сперматозоидов, имеющих аномалии строения головок и жгутиков [36]. Воздействие ДЕНР на незрелые мужские половые клетки может приводить к окислительному стрессу и повреждению ДНК митохондрий, снижать продукцию аденозинтрифосфорной кислоты и ингибировать ре-

пликацию ДНК, что в конечном итоге может приводить к снижению количества подвижных и морфологически нормальных мужских гамет [37]. Некоторые исследователи выявили связь повышенного уровня некоторых фталатов, в том числе МВР, со снижением концентрации и подвижности сперматозоидов [38–40]. Однако другие авторы не обнаружили влияния на подвижность сперматозоидов ДЕНР или ДВР (или их метаболитов). Следует отметить, что в этих исследованиях в качестве маркеров были использованы «исходные» фталаты, а не их метаболиты, либо выборки пациентов были сформированы из субфертильных мужчин (имеющих сниженное качество спермы). В первом случае использование «исходных» фталатов как репротоксического фактора можно поставить под сомнение ввиду возможного загрязнения образцов фталатами, внесенными из окружающей среды, во втором случае (субфертильные мужчины) – снижение качества эякулята из-за имеющегося до проведения исследования патологического состояния репродуктивной системы, не связанного с воздействием фталатов. Так, при обследовании 234 шведских мужчин не обнаружена связь между содержанием МЕНР, МВР и МВзР в моче и концентрацией сперматозоидов [41]. В другом исследовании, включавшем 881 мужчину из Дании, не выявлено ассоциаций между 14 исследуемыми моноэфирами фталатов и такими сперматологическими параметрами, как объем эякулята, концентрация, подвижность сперматозоидов, количество морфологически нормальных гамет [42]. Отрицательное воздействие МЕНР на качество эякулята отмечено при его прохождении через гематотестикулярный барьер. Благодаря базальной мембране и клеткам Сертоли мужские половые клетки в ИСК не контактируют с кровеносными и лимфатическими сосудами, при этом зрелые половые клетки располагаются в просвете ИСК (люминальной зоне). Это разделение имеет важное значение для создания специфичной микросреды в ИСК, в которых сперматогенные клетки проходят последовательные стадии деления (митоз и мейоз) и созревания [30, 63]. Воздействие МЕНР значительно снижает уровни экспрессии мРНК клаудина-11 и окклюдина в клетках Сертоли. В результате уменьшается плотность соединений между клетками Сертоли, влияя на проницаемость гематотестикулярного барьера путем активации пути p44/42 MAPK, что в итоге приводит к нарушению сперматогенеза [30].

Фталаты и фрагментация ДНК сперматозоидов

Эпидемиологические и токсикологические исследования, оценивающие влияние ДЕНР на целостность ДНК и структуру хроматина в сперматозоидах, немногочисленны, их данные противоречивы. Так, например, в работе S.M. Duty и соавт. (2003) не обнаружено значимой корреляции между концентрацией МЕНР (метаболит

ДЕНР) в моче и количеством (%) гамет с фрагментацией ДНК (для оценки фрагментации ДНК был использован метод COMET) [45]. Другое эпидемиологическое исследование В.А. Jönsson и соавт. (2005) также не выявило связи между МЕНР в моче и повреждением ДНК сперматозоидов у молодых шведских мужчин [41]. Исследование с участием 379 мужчин, проживающих в США, показало наличие связи между нарушением целостности ДНК в мужских гаметах и присутствием МЕР и МЕНР и их концентрацией в моче. Однако эти результаты были получены только после учета окислительных метаболитов ДЕНР. Последние могут служить маркерами биотрансформации ДЕНР до менее токсичных метаболитов. В целом уровни метаболитов фталатов в моче у исследованной когорты мужчин аналогичны общепопуляционным для населения США, это дает основание предполагать, что воздействие некоторых фталатов может влиять на частоту фрагментации ДНК в гаметах у мужчин из различных популяций [38]. В работе N. Pant и соавт. (2008) исследовано влияние нескольких сложных фталатов в двух группах мужчин — у городских и сельских жителей. Авторами выявлена положительная корреляция между концентрацией ДЕНР в эякуляте и повышенной продукцией активных форм кислорода и перекисного окисления липидов, а также повышенной частотой фрагментации ДНК в сперматозоидах [43]. Также в исследовании Y.X. Wang и соавт. (2016) обнаружена положительная дозозависимая корреляция количества сперматозоидов, имеющих фрагментированную ДНК, с содержанием метаболитов ДЕНР в сперме [44].

Фталаты и анеуплоидия в сперматозоидах

В литературе имеются единичные публикации об исследовании влияния фталатов на кариотип мужских половых клеток. J. Jurewicz и соавт. (2013) обнаружили связь между наличием метаболитов фталатов (MBzP, MBP, МЕНР, МЕР) в моче и уровнем анеуплоидии в сперматозоидах [40]. В этом исследовании было показано, что присутствие метаболитов фталатов в моче может быть связано с увеличением частоты анеуплоидных гамет. В том числе выявлена связь между наличием MBzP и MBP и изменением числа копий хромосом (21, 18, X и Y) в сперматозоидах, в частности повышенной частотой нуллисомии по хромосоме 21. Повышенный уровень анеуплоидии по хромосомам 13 и 18 отмечен и при наличии МЕР и МЕНР [40]. Для фталата MBzP выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) положительная корреляция с нуллисомией по хромосомам 21 и 18, изменениями общего числа копий хромосом X и Y, а также с дисомией по половым хромосомам. Авторами обнаружена зависимость частоты нуллисомии 21, дисомии 18 и нуллисомии по гомосомам от содержания в моче MBP, МЕР и МЕНР соответственно. Согласно имеющимся у нас сведениям, это единственное исследование,

в котором изучали взаимосвязь между уровнями метаболитов фталатов и числовыми хромосомными аномалиями в мужских половых клетках.

Влияние ДЕНР на экспрессию генов, связанных с мужской фертильностью

В исследованиях P. Lopez-Casas и соавт. (2012) и M. Manikkam и соавт. (2013) показано, что такие фталаты, как ДЕНР и его метаболит МЕНР, могут индуцировать эпигенетические модификации ДНК в мужских половых клетках, что может отразиться на состоянии здоровья и фертильности потомства. Установлено, что ДЕНР и МЕНР могут вызывать выраженные нарушения репродуктивной функции как у животных, так и у человека, в частности негативно влиять на деление и созревание мужских половых клеток. Ряд авторов изучали действие ДЕНР на сперматогенез у новорожденных мышей, исследуя влияние данного фталата на экспрессию генов, связанных со сперматогенезом и мейозом у самцов [64, 65]. Полученные результаты показали, что фталаты могут изменять активность тестисспецифических генов. Так, введение в организм животных ДЕНР приводило к снижению экспрессии тестисспецифического гена *DDX3Y*, продукт которого относится к семейству белков DEAD-бокса (asp-glu-ala-asp) РНК-хеликаз. Ген *DDX3Y* расположен в регионе AZFa (azoospermia factor) Y-хромосомы. Кодированный им белок необходим для деления и развития премейотических сперматогенных клеток. Делеции или патогенные точечные мутации данного гена приводят к снижению продукции кодируемого им белка, вызывая тяжелое нарушение сперматогенеза, вплоть до развития Сертоли-клеточного синдрома (синдром «только клетки Сертоли»), проявляющегося первичным мужским бесплодием и необструктивной формой азооспермии [66]. Другой ген региона AZFa — *USP9Y* (ubiquitin specific peptidase 9, Y-linked, убиквитин-специфическая пептидаза, связанная с 9Y), имеющий тестисспецифическую экспрессию и влияющий на сперматогенез, а также мультикопийные гены семейства *RBMY* (RNA-binding motif proteins), расположенные в регионе AZFb, и другие гены локуса AZF (*DAZ*, *CDY*, *HSFY*, *PRY* и др.) также вовлечены в регуляцию деления и созревания мужских половых клеток [67, 68]. Исследования сперматогенеза показали, что ДЕНР снижает количество фокусов локализации белка MLH1 в пахитенных хромосомах (в норме локусы расположения белка MLH1 появляются в поздней зиготене профазы I мейоза и их число остается постоянным на протяжении всей стадии пахитены). MLH — один из основных белков, необходимых для гомологичной рекомбинации хромосом и репарации ДНК в мейотических клетках. Нарушение функций этого белка может индуцировать остановку профазы I мейоза (мейотический блок сперматогенеза) и приводить к необструктивной азооспермии или

олигозооспермии тяжелой степени, мужскому бесплодию [69].

Воздействие ДЕНР усиливает экспрессию фактора транскрипции MYC, что, в свою очередь, повышает экспрессию белка MTA1, что подавляет экспрессию белка TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase). Белок TIMP через белок-белковое взаимодействие посредством ковалентного связывания ингибирует матричные металлопротеиназы. Точный баланс между количеством белковых молекул TIMP и матричных металлопротеиназ необходим для взаимодействия сперматогенных клеток и sustentоцитов (клеток Сертоли). Сниженная экспрессия TIMP также может вызывать эндоцитоз и нарушение гематотестикулярного барьера [70].

Кумулятивный эффект воздействия фталатов на организм

Фталаты, как и некоторые другие EDC, присутствуют в организме в низких концентрациях, однако их длительное и повторяющееся воздействие, а также комбинированное воздействие нескольких EDC могут оказывать синергическое действие на мужскую репродуктивную систему. Как правило, при исследовании на лабораторных моделях используют предельные значения какого-либо отдельно взятого вещества для наблюдения за предполагаемыми побочными эффектами. Кумулятивный эффект существенно зависит от вида животного и величины вводимой дозы. При оценке потенциальных рисков для здоровья человека следует учитывать возможные аддитивные эффекты химических веществ из окружающей среды. Результаты исследований некоторых веществ — антагонистов мужских половых гормонов (антиандрогенов), в частности фталатов и их метаболитов, — показали, что пороки развития органов репродуктивной системы у самцов крыс были связаны с их кумулятивным, дозозависимым действием, причем независимо от уровня нарушения сигнального пути андрогенового рецептора [71–73]. K.L. Howdeshell и соавт. (2007) обнаружили, что совместное введение DnBP (диизобутилфталат) и ДЕНР, имеющих один и тот же механизм действия, в организм крыс во время половой дифференцировки приводило к росту частоты пороков развития репродуктивной системы у самцов (агенезии эпидидимиса, уменьшению размеров других половых органов) [74]. Эти результаты позволяют предположить, что одновременное воздействие нескольких различных фталатов может увеличить риск развития эндокринных нарушений у человека. Следовательно, для оценки риска для человека и профилактики заболеваний более целесообразно учитывать эффект ежедневного и одновременного воздействия разных фталатов, которые действуют аналогичным образом.

Необходимо отметить, что многие фталаты не являются токсичными соединениями, однако при дли-

тельном поступлении в организм и совместном действии с другими факторами могут негативно влиять на мужскую репродуктивную систему. Широкое использование фталатов определяет необходимость оценки их опасности для человека на основе анализа и обобщения немногочисленных и разрозненных данных о влиянии этих соединений на организм человека и его репродуктивное здоровье. Повсеместное распространение полимерных материалов (фталатов в том числе) выдвигает на первый план проблему длительного воздействия химических веществ в сравнительно небольших дозах и концентрациях.

Подводя итог, можно сказать, что основными механизмами влияния фталатов на мужскую репродуктивную систему являются нарушения функции гонадотропиновых рецепторов в тестикулах, стероидогенеза в клетках Лейдига, повреждение клеток Сертоли и гематотестикулярного барьера, нарушение развития сперматогониев и сперматозоидов, дефекты мейоза и мейотической рекомбинации, снижение качества тестикулярных и эпидидимальных сперматозоидов.

Выяснение причин снижения репродуктивного здоровья, в частности при воздействии репротоксикантов, является сложной проблемой, поскольку зачастую имеют место асимптоматические изменения в репродуктивной системе. Оценку усложняют и различные нетоксикологические факторы, которые трудно поддаются количественным измерениям, а также способность фталатов кумулироваться и проявлять аддитивный эффект при совместном действии с другими веществами. Кроме того, практически повсеместное распространение фталатов в быту, в том числе их возможное содержание в лабораторной посуде, например в контейнерах для сбора эякулята, может несколько искажать результаты исследований. Различия в доступности исходных данных и диапазонах взаимодействия могут объяснять разную степень ассоциаций между фталатами и их воздействием на репродуктивную систему. Изучение механизмов влияния загрязняющих веществ на здоровье и фертильность у человека может быть использовано в качестве модели для лучшего понимания влияния генетических и молекулярных факторов на гаметогенез, этапы репродукции.

Заключение

Как показывают результаты исследований, описанных в литературе, воздействие фталатов на мужской организм может приводить к нарушению сперматогенеза, снижению качества эякулята и мужской фертильности. Эти химические соединения могут негативно влиять на геном и эпигеном гамет, оказывать трансгенерационный эффект. Наиболее убедительные и многочисленные данные о негативном влиянии фталатов на мужскую репродуктивную систему были получены для ДЕНР и DBP. Для более точной оценки влияния

различных соединений фталатов на мужскую репродуктивную систему, сперматогенез и фертильность, генетику и эпигенетику половых клеток необходимы дополнительные продолжительные эпидемиологиче-

ские исследования, изучение механизмов, лежащих в основе их патогенного действия на качество эякулята и мужскую фертильность, и оценка возможного кумулятивного эффекта от их воздействия.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Курило Л.Ф., Хилькевич Л.В. Современные подходы к изучению гонадо- и гаметотоксического эффекта экзогенных факторов. Медицинская генетика, экспресс-информация 1989;9:1–16.
Kurilo L.F., Khilkevich L.V. Modern approaches to the study of the gonado- and gametotoxic effect of exogenous factors. Meditsinskaya genetika, ekspress informatsiya = Medical Genetics, Express Information 1989;9:1–16.
2. RTECS(R) National Institute for Occupational Safety and Health. Canadian Centre for Occupational Health Safety, 2005.
3. Heudorf U., Mersch-Sundermann V., Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. Int J Hyg Environ Health 2007;210(5):623–34. DOI: 10.1016/j.ijheh.2007.07.011
4. Koo J.W., Parham F., Kohn M.C. et al. The association between biomarker-based exposure estimates for phthalates and demographic factors in a human reference population. Environ Health Perspect 2002;110(4):405–10. DOI: 10.1289/ehp.02110405
5. Fasano E., Bono-Blay F., Cirillo T. et al. Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl)adipate from food packaging. Food Control 2012;27(1):132–8. DOI: 10.1016/j.foodcont.2012.03.005
6. Reproductive and developmental toxicology. Ed. by R.C. Gupta. 2nd edn. Academic Press, Elsevier Inc., 2017. 1446 p.
7. Johns L.E., Cooper G.S., Galizia A., Meeker J.D. Exposure assessment issues in epidemiology studies of phthalates. Environ Int 2015;85:27–39. DOI: 10.1016/j.envint.2015.08.005
8. Talsness C.E., Andrade A.J., Kuriyama S.N. et al. Components of plastic: experimental studies in animals and relevance for human health. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009;364(1526):2079–96. DOI: 10.1098/rstb.2008.0281
9. Шефтель В.О., Дышиневич Н.Е., Сова Р.Е. Токсикология полимерных материалов. Киев: Здоров'я, 1988. 210 с.
Sheftel V.O., Dyshinevich N.E., Sova R.E. Toxicology of polymer materials. Kiev: Zdorovya, 1988. 210 p.
10. Chen X., Xu S., Tan T. et al. Toxicity and estrogenic endocrine disrupting activity of phthalates and their mixtures. Int J Environ Res Publ Health 2014;11(3):3156–68.
11. Knez J. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. Reprod Biomed Online 2013;26(5):440–8. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.02.005
12. Calafat A.M., Ye X., Silva M.J. et al. Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring. Int J Androl 2006;29(1):166–71; discussion 181–5. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00570.x
13. Rusyn I., Peters J.M., Cunningham M.L. Modes of action and species-specific effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate in the liver. Crit Rev Toxicol 2006;36(5):459–79. DOI: 10.1080/10408440600779065
14. Heindel J.J., Powell C.J. Phthalate ester effects on rat Sertoli cell function *in vitro*: effects of phthalate side chain and age of animal. Toxicol Appl Pharmacol 1992;115(1):116–23. DOI: 10.1016/0041-008x(92)90374-2
15. Koch H.M., Bolt H.M., Preuss R. et al. New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. Arch Toxicol 2005;79(7):367–76. DOI: 10.1007/s00204-004-0642-4
16. Silva M.J., Barr D.B., Reidy J.A. et al. Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites. Arch Toxicol 2003;77(10):561–7. DOI: 10.1007/s00204-003-0486-3
17. Frederiksen H., Skakkebaek N.E., Andersson A.M. Metabolism of phthalates in humans. Mol Nutr Food Res 2007;51(7):899–911. DOI: 10.1002/mnfr.200600243
18. Шефтель В.О., Зинченко Т.М., Катаева С.Е. Санитарная токсикология фталатов, загрязнителей воды. Гигиена и санитария 1981;8:66–7.
Sheftel V.O., Zinchenko T.M., Kataeva S.E. Sanitary toxicology of phthalates, water pollutants. Gigiyena i sanitariya = Hygiene and Sanitation 1981;8:66–7.
19. Abdel daïem M.M., Rivera-Utrilla J., Ocampo-Pérez R. et al. Environmental impact of phthalic acid esters and their removal from water and sediments by different technologies – a review. J Environ Manage 2012;109:164–78. DOI: 10.1016/j.jenvman.2012.05.014
20. Lawrence W.H. Phthalate esters: the question of safety. Clin Toxicol 1978;13(1):89–139. DOI: 10.3109/15563657808988230
21. Энциклопедия по безопасности и гигиене труда. Пер. с англ., в 4 т. Международная организация труда. Под ред. А.П. Починок. 4-е изд. М.: М-во труда и соц. развития, 2001.
Encyclopedia of Occupational Safety and Health. Transl. from Engl., in 4 volumes. International Labor Organization. Ed. by A.P. Pochinok. 4th edn. Moscow: M-vo truda i sots. razvitiya, 2001. (In Russ.).
22. Wang Y.X., Liu C., Chen Y.J. et al. Predictors and correlations of phthalate metabolite concentrations in urine and seminal plasma among reproductive-aged men. Environ Res 2018;161:336–44. DOI: 10.1016/j.envres.2017.11.027
23. Duty S.M., Ackerman R.M., Calafat A.M., Hauser R. Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. Environ Health Perspect 2005;113(11):1530–5. DOI: 10.1289/ehp.8083
24. Hauser R., Skakkebaek N.E., Hass U. et al. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. J Clin Endocrinol Metab 2015;100(4):1267–77. DOI: 10.1210/jc.2014-4325
25. Fisher J.S., Macpherson S., Marchetti N., Sharpe R.M. Human 'testicular dysgenesis syndrome': a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. Hum Reprod 2003;18(7):1383–1394. DOI: 10.1093/humrep/deg273
26. Desdoits-Lethimonier C., Albert O., Le Bizet B. et al. Human testis steroidogenesis is inhibited by phthalates. Hum Reprod 2012;27(5):1451–9. DOI: 10.1093/humrep/des069
27. Skinner M.K., Anway M.D. Seminiferous cord formation and germ-cell programming: epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. Ann N Y Acad Sci 2005;1061:18–32. DOI: 10.1196/annals.1336.004
28. Kay V.R., Bloom M.S., Foster W.G. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in males. Crit Rev Toxicol 2014;44(6):467–98. DOI: 10.3109/10408444.2013.875983

29. Gray L.E. Jr., Ostby J., Furr J. et al. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci* 2000;58(2):350–65. DOI: 10.1093/toxsci/58.2.350
30. Chiba K., Kondo Y., Yamaguchi K. et al. Inhibition of claudin-11 and occludin expression in rat Sertoli cells by mono-(2-ethylhexyl) phthalate through p44/42 mitogen-activated protein kinase pathway. *J Androl* 2012;33(3):368–74. DOI: 10.12164/jandrol.111.013664
31. Harris C.A., Henttu P., Parker M.G., Sumpter J.P. The estrogenic activity of phthalate esters *in vitro*. *Environ Health Perspect* 1997;105(8):802–11. DOI: 10.1289/ehp.97105802
32. Foster P.M. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl* 2006;29(1):140–7; discussion 181–5. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00563.x
33. Dalgaard M., Nellemann C., Lam H.R. et al. The acute effects of mono(2-ethylhexyl)phthalate (MEHP) on testes of prepubertal Wistar rats. *Toxicol Lett* 2001;122(1):69–79. DOI: 10.1016/S0378-4274(01)00348-4
34. Zhang X.F., Zhang T., Wang L. et al. Effects of diethylhexyl phthalate (DEHP) given neonatally on spermatogenesis of mice. *Mol Biol Rep* 2013;40(11):6509–17. DOI: 10.1007/s11033-013-2769-y
35. Akingbemi B.T., Youker R.T., Sottas C.M. et al. Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di(2-ethylhexyl)phthalate. *Biol Reprod* 2001;65(4):1252–9. DOI: 10.1095/biolreprod65.4.1252
36. Wang Y.X., Zeng Q., Sun Y. et al. Semen phthalate metabolites, semen quality parameters and serum reproductive hormones: a cross-sectional study in China. *Environ Pollut* 2016;211:173–82. DOI: 10.1016/j.envpol.2015.12.052
37. Li X., Fang E.F., Scheibye-Knudsen M. et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate inhibits DNA replication leading to hyperPARylation, SIRT1 attenuation, and mitochondrial dysfunction in the testis. *Sci Rep* 2014;4:6434. DOI: 10.1038/srep06434
38. Hauser R., Meeker J.D., Singh N.P. et al. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod* 2007;22(3):688–95. DOI: 10.1093/humrep/del428
39. Liu L., Bao H., Liu F. et al. Phthalates exposure of Chinese reproductive age couples and its effect on male semen quality, a primary study. *Environ Int* 2012;42:78–83. DOI: 10.1016/j.envint.2011.04.005
40. Jurewicz J., Radwan M., Sobala W. et al. Human urinary phthalate metabolites level and main semen parameters, sperm chromatin structure, sperm aneuploidy and reproductive hormones. *Reprod Toxicol* 2013;42:232–41. DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.10.001
41. Jönsson B.A., Richthoff J., Rylander L. et al. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology* 2005;16(4):487–93. DOI: 10.1097/01.ede.0000164555.19041.01
42. Joensen U.N., Frederiksen H., Blomberg Jensen M. et al. Phthalate excretion pattern and testicular function: a study of 881 healthy Danish men. *Environ Health Perspect* 2012;120(10):1397–403. DOI: 10.1289/ehp.1205113
43. Pant N., Shukla M., Kumar Patel D. et al. Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;231(1):112–6. DOI: 10.1016/j.taap.2008.04.001
44. Wang Y.X., Zeng Q., Sun Y. et al. Phthalate exposure in association with serum hormone levels, sperm DNA damage and spermatozoa apoptosis: A cross-sectional study in China. *Environ Res* 2016;150:557–65. DOI: 10.1016/j.envres.2015.11.023
45. Duty S.M., Singh N.P., Silva M.J. et al. The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. *Environ Health Perspect* 2003;111(9):1164–9. DOI: 10.1289/ehp.5756
46. Carbone S., Szwarcfarb B., Ponzo O. et al. Impact of gestational and lactational phthalate exposure on hypothalamic content of amino acid neurotransmitters and FSH secretion in peripubertal male rats. *Neurotoxicology* 2010;31(6):747–51. DOI: 10.1016/j.neuro.2010.06.006
47. State of the science of endocrine disrupting chemicals, 2012. Ed. by A. Bergman, J.J. Heindel, S. Jobling et al. UNEP& WHO, Geneva, Switzerland, 2013. 289 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78101>
48. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E. et al. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2015;36(6):E1–E150. DOI: 10.1210/er.2015-1010
49. Levin E.R. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen. *Mol Endocrinol* 2005;19(8):1951–9. DOI: 10.1210/me.2004-0390
50. Watson S., Alyea R.A., Jeng Y.J., Kochukov M.Y. Nongenomic actions of low concentration estrogens and xenoestrogens on multiple tissues. *Mol Cell Endocrinol* 2007;274(1–2):1–7. DOI: 10.1016/j.mce.2007.05.011
51. Silva E., Kabil A., Kortenkamp A. Cross-talk between non-genomic and genomic signaling pathways – distinct effect profiles of environmental estrogens. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;245(2):160–70. DOI: 10.1016/j.taap.2010.02.015
52. Nadal A., Díaz M., Valverde M.A. The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects. *News Physiol Sci* 2001;16:251–5. DOI: 10.1152/physiologyonline.2001.16.6.251
53. Takayanagi S., Tokunaga T., Liu X. et al. Endocrine disruptor bisphenol A strongly binds to human estrogen-related gamma receptor (ERRgamma) with high constitutive activity. *Toxicol Lett* 2006;167(2):95–105. DOI: 10.1016/j.toxlet.2006.08.012
54. Ho T.S.M., Tang W.Y., Belmonte de Frausto J., Prins G.S. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res* 2006;66(11):5624–32. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0516
55. Whitehead S., Rice S. Endocrine-disrupting chemicals as modulators of sex steroid synthesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20(1):45–61. DOI: 10.1016/j.beem.2005.09.003
56. Lovekamp-Swan T., Jetten A.M., Davis B.J. Dual activation of PPARalpha and PPARgamma by mono-(2-ethylhexyl) phthalate in rat ovarian granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol* 2003;201(1–2):133–41. DOI: 10.1016/S0303-7207(02)00423-9
57. Gunnarsson D., Leffler P., Ekwurtzel E. et al. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate stimulates basal steroidogenesis by a cAMP-independent mechanism in mouse gonadal cells of both sexes. *Reproduction* 2008;135(5):693–703. DOI: 10.1530/REP-07-0460
58. Zhao Y., Ao H., Chen L. et al. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate affects the steroidogenesis in rat Leydig cells through provoking ROS perturbation. *Toxicol In Vitro* 2012;26(6):950–5. DOI: 10.1016/j.tiv.2012.04.003
59. Barlow N.J., Phillips S.L., Wallace D.G. et al. Quantitative changes in gene expression in fetal rat testes following exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol Sci* 2003;73(2):431–41. DOI: 10.1093/toxsci/kfg087
60. Li L.H., Jester W.F. Jr., Laslett A.L., Orth J.M. A single dose of Di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;166(3):222–9. DOI: 10.1006/taap.2000.8972
61. Tay T.W., Andriana B.B., Ishii M. et al. Disappearance of vimentin in Sertoli cells: a mono(2-ethylhexyl) phthalate effect. *Int J Toxicol* 2007;26(4):289–95. DOI: 10.1080/00207450701470757
62. Bloom M.S., Whitcomb B.W., Chen Z. et al. Associations between urinary phthalate concentrations and semen quality parameters in a general population. *Hum Reprod* 2015;30(11):2645–57. DOI: 10.1093/humrep/dev219
63. Durairajanayagam D., Agarwal A., Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reprod Biomed Online* 2015;30(1):14–27. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.09.018
64. Lopez-Casas P.P., Mizrak S.C., López-Fernández L.A. et al. The effects of different endocrine disruptors defining compound-

- specific alterations of gene expression profiles in the developing testis. *Reprod Toxicol* 2012;33(1):106–15. DOI: 10.1016/j.reprotox.2011.12.012
65. Manikkam M., Tracey R., Guerrero-Bosagna C., Skinner M.K. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One* 2013;8(1):e55387. DOI: 10.1371/journal.pone.0055387
 66. Huang X.F., Li Y., Gu Y.H. et al. The effects of Di-(2-ethylhexyl)-phthalate exposure on fertilization and embryonic development *in vitro* and testicular genomic mutation *in vivo*. *PLoS One* 2012;7(11):e50465. DOI: 10.1371/journal.pone.0050465
 67. Vögt P.H., Bender U., Deibel B. et al. Human AZFb deletions cause distinct testicular pathologies depending on their extensions in Yq11 and the Y haplogroup: new cases and review of literature. *Cell Biosci* 2021;11(1):60. DOI: 10.1186/s13578-021-00551-2
 68. Vögt P.H., Rauschendorf M.A., Zimmer J. et al. AZFa Y gene, *DDX3Y*, evolved novel testis transcript variants in primates with proximal 3'UTR polyadenylation for germ cell specific translation. *Sci Rep* 2022;12(1):8954. DOI: 10.1038/s41598-022-12474-0
 69. Zhang X.F., Zhang T., Wang L. et al. Effects of diethylhexyl phthalate (DEHP) given neonatally on spermatogenesis of mice. *Mol Biol Rep* 2013;40(11):6509–17. DOI: 10.1007/s11033-013-2769-y
 70. Zhang C., Lai J.H., Hu B. et al. A chromatin modifier regulates Sertoli cell response to mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) *via* tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP2) signaling. *Biochim Biophys Acta* 2014;1839(11):1170–82. DOI: 10.1016/j.bbarm.2014.08.006
 71. Gray L.E. Jr., Wilson V.S., Stoker T. et al. Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl* 2006;29(1):96–104; discussion 105–8. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00636.x
 72. Rider C.V., Furr J., Wilson V.S., Gray L.E. Jr. A mixture of seven antiandrogens induces reproductive malformations in rats. *Int J Androl* 2008;31(2):249–62. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00859.x
 73. Sharpe R.M. “Additional” effects of phthalate mixtures on fetal testosterone production. *Toxicol Sci* 2008;105(1):1–4. DOI: 10.1093/toxsci/kfn123
 74. Howdeshell K.L., Furr J., Lambright C.R. et al. Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. *Toxicol Sci* 2007;99(1):190–202. DOI: 10.1093/toxsci/kfm069

Вклад авторов

A.O. Седова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;
В.Б. Черных: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.O. Sedova: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing;
V.B. Chernykh: review of publications on the topic of the article, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.O. Седова / A.O. Sedova: <https://orcid.org/0000-0002-7032-0793>
В.Б. Черных / V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

Funding. The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics.