

БИСФЕНОЛ А И БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

© Н.И. Дергачева, Е.Л. Паткин, И.О. Сучкова, Г.А. Софронов

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Дергачева Н.И., Паткин Е.Л., Сучкова И.О., Софронов Г.А. Бисфенол А и болезни человека. Механизмы действия // Экологическая генетика. — 2019. — Т. 17. — № 3. — С. 87–98. <https://doi.org/10.17816/ecogen17387-98>.

Поступила: 05.03.2019

Одобрена: 30.04.2019

Принята: 24.09.2019

✿ В обзоре рассматриваются молекулярные механизмы и биологические эффекты воздействия экотоксиканта бисфенола А, который относится к химическим веществам, разрушающим эндокринную систему, и обладает эпигенетической токсичностью.

✿ **Ключевые слова:** ксеноэстрогены; эпигенетические модификации; эпимутации; экспрессия генов; врожденные патологии; хронические болезни; рак; онтогенез.

BISPHENOL A AND HUMAN DISEASES. MECHANISMS OF ACTION

© N.I. Dergacheva, E.L. Patkin, I.O. Suchkova, H.A. Sofronov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Cite this article as: Dergacheva NI, Patkin EL, Suchkova IO, Sofronov HA.

Bisphenol A and human diseases. Mechanisms of action.

Ecological genetics. 2019;17(3):87-98. <https://doi.org/10.17816/ecogen17387-98>.

Received: 05.03.2019

Revised: 30.04.2019

Accepted: 24.09.2019

✿ The review describes the molecular mechanisms and biological effects of bisphenol A exposure, which is a chemical (ecotoxicant) that destroys the endocrine system and has epigenetic toxicity.

✿ **Keywords:** xenoestrogens; epigenetic modifications; epimutation; gene expression; congenital abnormalities; chronic diseases; cancer; ontogenesis.

ВВЕДЕНИЕ

Многие химические и физические факторы окружающей среды в зависимости от дозы и продолжительности воздействия могут приводить к аномалиям развития в эмбриональный и постнатальный периоды и быть причиной возникновения ряда заболеваний у взрослых. В настоящее время особое внимание исследователей привлекают химические вещества, разрушающие эндокринную систему (ХВРЭС). Они достаточно широко распространены в окружающей среде и представляют собой природные или синтетические соединения, которые при попадании в организм даже в низких дозах могут препятствовать биосинтезу, хранению, высвобождению, переносу и/или рецепторному взаимодействию эндогенных гормонов, тем самым изменяя их функции и разрушая систему внутренней регуляции организма. Это в свою очередь приводит к увеличению числа патологий, связанных с гормональными нарушениями. В частности, могут развиваться ожирение и сахарный диабет, различные онкологические заболевания (рак молочной железы, яичника, предстательной железы и яичек), изменения в репродуктивной системе (крипторхизм, гипоспадия, пониженное качество

спермы у мужчин, женское бесплодие), а также когнитивные расстройства, отклонения в поведении и нейропсихическом развитии. По последним данным, лишь небольшая часть из имеющихся 800 коммерческих ХВРЭС была проверена на наличие потенциальных побочных эффектов, вызывающих нарушения в функционировании эндокринной системы [1, 2].

Первичные пути воздействия ХВРЭС у людей и животных включают оральные, дермальные и ингаляционные. При этом от пути проникновения ХВРЭС в организм зависит их биодоступность. Поскольку не все поглощенные ХВРЭС могут быть метаболизированы, то биодоступными становятся исходные соединения. Для большинства ХВРЭС наиболее биологически активной формой являются именно неметаболизированные соединения, также известные как конечный токсикант, реагирующий с молекулами организма. После попадания в кровоток конечный токсикант способен достигать и воздействовать на целевую клетку (клетки) [3, 4], причем фенотипические последствия, вызванные ХВРЭС, сильно зависят от окна воздействия. Так, воздействие ХВРЭС особенно критично для организма во время

беременности, в младенчестве, раннем детском и подростковом возрасте. Поскольку механизм детоксикации у развивающегося плода и новорожденного окончательно не сформирован, то в эти периоды организм особенно восприимчив к ХВРЭС. В пренатальный и неонатальный периоды мишенями для их воздействия становятся и первичные половые клетки, что может приводить не только к нарушению гаметогенеза у детей, матери которых подверглись непосредственному действию ХВРЭС, но и передаче различных фенотипических аномалий (в том числе предрасположенность к социально значимым заболеваниям) в ряду поколений.

На сегодняшний день молекулярные механизмы воздействия ХВРЭС не известны. Имеющиеся данные указывают на то, что механизмы действия ХВРЭС достаточно сложны, и исследования в этом направлении имеют решающее значение для понимания того, как проявляются неблагоприятные фенотипы, а также для разработки стратегий вмешательства и/или профилактики [5].

Следует подчеркнуть, что некоторые химические вещества по своей природе могут иметь негативные «биологические эффекты», хотя по современным нормам после проведения соответствующих тестов на токсичность их и относят к нетоксичным, при этом не учитывают возможные отдаленные последствия воздействия таких химикатов [6]. В связи с этим необходимо рассматривать новую концепцию токсичности, а именно «эпигенетическую токсичность» [7]. Эпигенетическая токсичность — это явление, при котором экзогенное химическое вещество влияет на эпигеном и оказывает нежелательные эффекты на живые организмы, что может объяснить пролонгированное действие и отсроченные последствия воздействия химических веществ, а также предрасположенность к болезням, вызванным вредными факторами окружающей среды. Благодаря разработке новых и усовершенствованию известных аналитических технологий количество химических веществ, которые обладают эпигенетической токсичностью, будет постоянно расти [8], при этом будет углубляться и наше понимание молекулярных механизмов эпигенетической токсичности.

В данном обзоре рассмотрены молекулярные механизмы и биологические эффекты воздействия экотоксиканта бисфенола А (БФА), который относится к ХВРЭС и, как становится ясно, обладает эпигенетической токсичностью.

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БИСФЕНОЛА А

Бисфенол-А (4,4'-дигидрокси-2,2-дифенилпропан) — одно из наиболее распространенных органических синтетических соединений. Он применяется в промышленности при производстве различных пластиковых изделий, входит в состав эпоксидных смол, используемых в качестве покрытий водопроводных труб и внутренней стороны почти всех консервных банок и упаковок для еды

и напитков [9–11]. БФА может высвобождаться из контейнеров и проникать в пищу или напитки, а затем накапливаться в организме человека и животных [12, 13]. Он может попасть в организм человека не только через желудочно-кишечный тракт, но и через кожу, например при контакте с термической печатной бумагой [14]. Поскольку современная жизнь «окружена» пластиковыми изделиями, то воздействие БФА на живые организмы происходит постоянно и в разных дозах.

ПАТОЛОГИИ, СВЯЗАННЫЕ С ХРОНИЧЕСКИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ БИСФЕНОЛА А

На протяжении нескольких десятилетий во всем мире на лабораторных животных и в клинической практике активно проводятся исследования влияния различных доз БФА на здоровье. В настоящее время обнаружено, что БФА обладает гепатотоксичностью, его воздействие может приводить к онкологическим заболеваниям (рак молочной, предстательной и щитовидной желез), патологиям нервной (нарушение нейрогенеза, инсульты, болезнь Паркинсона), сердечно-сосудистой (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, нарушение свертываемости крови), эндокринной (диабет, ожирение) и репродуктивной систем (нарушение полового цикла, эндометриоз, изменения в молочной и предстательной железах, яичках). Воздействие БФА может быть одной из причин хронических респираторных заболеваний (астма), а также задержек развития и психических расстройств (тревожность, депрессии, гиперактивность, агрессия) [15–18].

На сегодняшний день около 347 млн человек во всем мире считаются диабетиками. Наряду с генетическими факторами, в качестве возможных причин, способствующих развитию этой болезни, рассматривают не только образ жизни и неправильное питание, но и неизбежное хроническое воздействие ксенобиотиками. Экспериментальные исследования показали, что БФА влияет на метаболизм глюкозы с участием различных механизмов, включая резистентность к инсулину, дисфункцию бета-клеток поджелудочной железы, адипогенез, воспаление и окислительный стресс, что доказывает наличие связи между воздействием БФА и развитием диабета [19, 20]. На культурах клеток GC-2 было показано, что БФА может обуславливать дисфункцию митохондрий из-за окислительного стресса и нарушать липидный обмен, например, в клетках HepG2 и INS-1 [21]. Предполагают, что воздействие БФА может способствовать действию других факторов риска диабета, которые приводят к ожирению, регулируют пищевое поведение или изменяют дифференциацию адипоцитов.

Воздействие БФА ассоциировано с таким хроническим респираторным заболеванием, как астма. Например, у детей с астмой были выявлены повышенные концентрации БФА в моче [22]. Кроме того, обнаружено, что воздействие БФА в пренатальный период повышает

риск развития одышки у детей в неонатальный период, хотя затем негативный эффект БФА снижается в течение первых трех лет после рождения [23].

В настоящее время обнаружено, что у мужчин и женщин, подвергшихся воздействию БФА, возрастает риск развития атеросклероза коронарных артерий. Так, у пациентов с тяжелыми стенозами коронарных артерий выявлено повышение концентрации БФА в моче по сравнению с людьми без атеросклероза [24, 25]. Оказалось, что более восприимчивыми к сердечно-сосудистым и респираторным заболеваниям были носители некоторых генетических полиморфизмов, ассоциированных со сниженной реакцией клеток на окислительный стресс [26]. При этом необходимо отметить тот факт, что одним из возможных молекулярных механизмов действия БФА может быть его влияние именно на окислительный стресс [27].

БФА может приводить к изменениям в структуре мозга, психическим и неврологическим нарушениям. Например, мыши и крысы, которые подвергались воздействию БФА, были более агрессивны по сравнению с контролем. Причем это наблюдалось только в определенные возрастные периоды и не было связано с повышением концентрации тестостерона [28, 29]. В исследованиях на лабораторных животных было выявлено, что воздействие БФА в пренатальный период влияет на развитие мозга. Так, высокие дозы БФА снижали пролиферативную активность мультипотентных нейрональных стволовых клеток, а низкие дозы, наоборот, ускоряли дифференцировку и миграцию нейронов. Это в дальнейшем приводило к аномальной неокортикальной архитектуре и кортикотеламической проекции, нарушало нейротрансмиттерную систему и поведение в постнатальный период и во взрослом возрасте [30, 31]. Кроме того, после воздействия БФА в ранний постнатальный период наблюдались вакуолизация, пикноз, отек, дегенеративные изменения, уменьшения размеров и числа клеток в больших полушариях головного мозга и мозжечке, нарушалась половая дифференцировка в гипоталамусе. В культивируемых клетках гипоталамуса эмбрионов крысы БФА влиял на развитие дендритов и синапсов за счет повышения уровня пресинаптического белка синапсина I и микротубулин-ассоциированного белка 2 [27, 32]. Оказалось, что БФА может быть причиной когнитивных расстройств, аутизма, шизофрении, болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера [18, 33, 34].

Эпидемиологические исследования показали, что БФА может вызывать расстройства в репродуктивной системе и половом поведении как у мужчин, так и у женщин, хотя при этом не обнаруживается каких-либо отклонений в половых органах и гормональном статусе [35–37]. Однако, по последним данным, нельзя считать твердо установленным, что воздействие БФА в невысоких дозах на взрослый организм действительно влияет на репродуктивное здоровье [38]. Возможно, это связано с тем, что в опубликованных работах изучались

разные популяции (и группы), исследовались разные дозы БФА, использовались разные схемы исследования и методы измерения БФА в биологических жидкостях.

Во многих работах была выявлена связь между воздействием БФА во время беременности и пороками развития плода. Существуют данные, что если мать употребляла пищу, содержащую БФА, то этот токсикант обнаруживался не только в ее сыворотке крови, фолликулярной жидкости и околоплодных водах, но и в эмбриональной сыворотке. Это указывает на то, что БФА может проникать через плаценту (даже в низких дозах), накапливаться у плода и оказывать негативное воздействие на протяжении всего дородового периода [39, 40]. При этом анализ содержания БФА в организме показал, что уменьшенная способность метаболизировать химикат у матерей часто совпадает с появлением дефектов развития у плода [41]. Например, было обнаружено, что внутриутробное воздействие БФА примерно в 37 % случаев приводило к аномалиям развития половых органов у мальчиков [42], а также служило причиной недоношенности и рождения детей с низким весом (особенно младенцев мужского пола) [43], поэтому Welshos et al. [44] назвали врожденные дефекты и нарушения развития, вызванные БФА, как «большие эффекты от малых экспозиций».

Кроме того, представлены данные, свидетельствующие о том, что воздействие на плод низкими дозами БФА изменяет пролиферацию клеток, влияет на апоптоз и время развития молочных желез, которые могут в дальнейшем обуславливать предрасположенность к раку молочной железы во взрослом возрасте [45, 46]. При этом воздействие БФА во время беременности в сочетании с диетой, обогащенной жирами, значительно повышает риск развития рака молочной железы у потомства [47, 48]. Предполагают, что БФА может усиливать онкогенез молочных желез за счет прямого стимулирования эстрогензависимого роста опухолевых клеток и/или за счет молекулярных изменений фетальных желез без ассоциированных морфологических изменений [47]. Необходимо отметить, что БФА также может влиять на пролиферацию и апоптоз клеток яичников, прерывать стероидогенез в яичниках путем изменения стероидогенных энзимов, что в свою очередь может способствовать прогрессированию опухоли яичников [48, 49].

Последние данные свидетельствуют, что воздействие низких, экологически значимых доз БФА в эмбриональный период влияет и на клетки предстательной железы, усиливая предрасположенность к предраковым поражениям этого органа и гормональным нарушениям у взрослых. Существует мнение, что клетки предстательной железы более чувствительны к воздействию БФА именно в эмбриональный период, чем в зрелом возрасте. Ряд исследований показал, что БФА может усиливать пролиферацию и миграцию клеток рака простаты и индуцировать аддукты ДНК при этой патологии [50, 51].

В настоящее время молекулярные механизмы, с помощью которых БФА воздействует на плод и вызывает развитие рака яичников, молочной и предстательной желез у взрослых, остаются неясными, что требует дальнейших исследований. Высказывают предположения о возможном прямом взаимодействии БФА с рецепторами стероидных гормонов (эстрогеновый — ER и андрогеновый — AR), которые играют решающую роль в возникновении и прогрессировании этих патологий. В частности, ER α и ER β начинают экспрессироваться на 12-й день эмбрионального развития в мезенхиме, окружающей эмбриональный зачаток, и регулируют рост протоков молочной железы как до, так и после рождения. Именно поэтому воздействие БФА в эти периоды может быть критично для развития рака молочных желез во взрослом возрасте [52]. Механизмы действия БФА при раке предстательной железы, как показывают исследования, намного сложнее, чем при раке молочных желез и яичника.

В целом, говоря о связи БФА с различными патологиями, можно сделать два основных вывода: 1) БФА является типичным ксеноэстрогеном, и его эстрогенная, эстроген-независимая, «стероидная» активность, вероят-

но, вовлечена в канцерогенез различных органов, развитие эндокринных и/или гормонозависимых заболеваний; 2) воздействие БФА (даже в малых дозах) в критические периоды онтогенеза (пренатальный, неонатальный, подростковый) может привести к долгосрочным негативным эффектам во взрослом возрасте.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ БИСФЕНОЛА А НА ЖИВЫЕ ОРГАНИЗМЫ. СВЯЗЬ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Вопрос о механизмах, посредством которых БФА может оказывать негативное влияние на организм человека и животных, остается открытым. В настоящее время общепризнано, что БФА действует не только как мутаген, но и как эндокринно-активное соединение и как агент, который влияет на метилирование ДНК и модификации гистонов. Эти механизмы не исключают друг друга, хотя эпигенетические механизмы действия БФА пока изучены недостаточно, но скорее всего они могут зависеть от его эндокринной активности [15, 53–55]. Основные механизмы воздействия БФА на организм позвоночных животных обобщены на рис. 1.

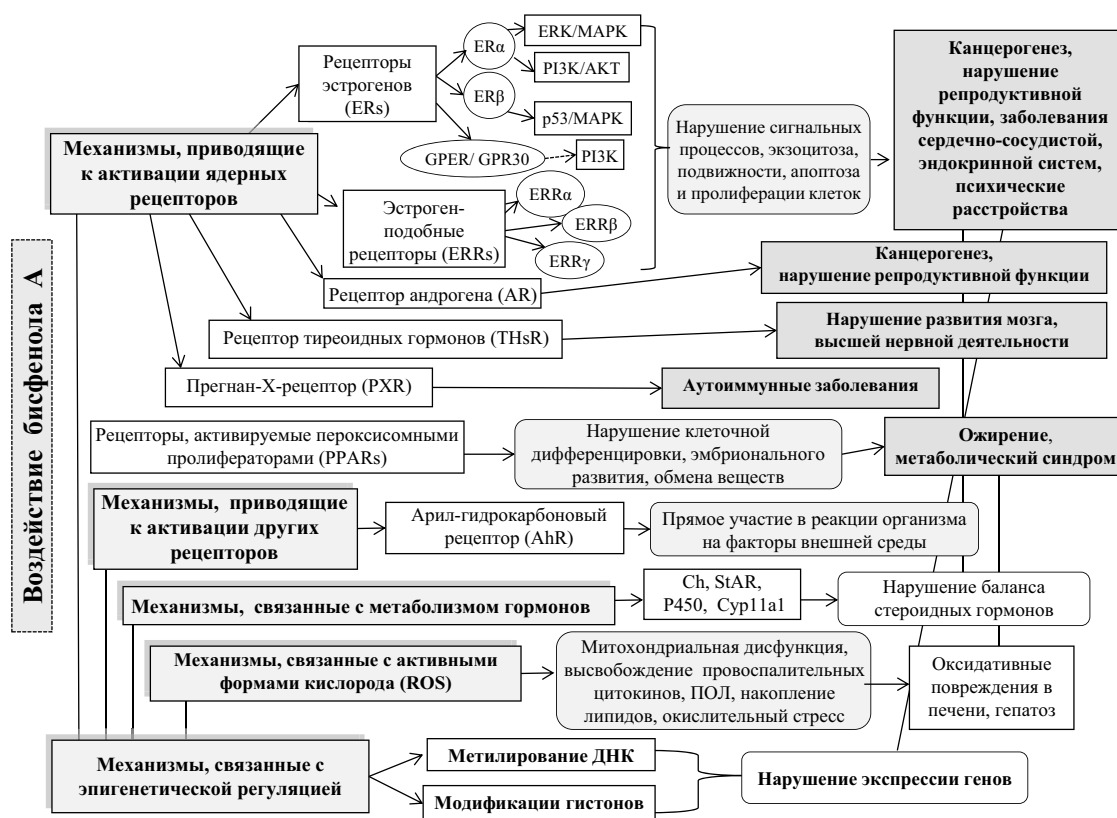


Рис. 1. Схема основных механизмов воздействия бисфенола А на организм позвоночных животных [по материалам 51, 71, 79]. Сигнальные пути: ERK/MAPK (extracellular regulated kinase/mitogen-activated protein kinase) — внеклеточная сигнальная киназа/митогенактивируемая протеинкиназа; PI3K/AKT (phosphatidylinositol-3-kinase/AKT) — фосфатидилинозитол-3-киназа/AKT; GPER/GPR30 (G protein-coupled estrogen receptor 1/G protein-coupled receptor 30) — G-белок-связанный рецептор эстрогена 1, G-белок-связанный рецептор 30. Ch — холестерин; StAR (steroidogenic acute regulatory protein) — стероидогенный острый регуляторный белок; цитохром P450; Cyp11a1 — 20,22-десмолаза, расщепляющая боковую цепь холестерина; ПОЛ — перекисное окисление липидов

Генетические повреждения, вызванные бисфенолом А

На различных клеточных линиях человека и животных было показано, что БФА обладает гено- и цитотоксичностью. Он вызывает нарушения клеточного цикла (как в митозе, так и в мейозе), приводит к генным, хромосомным и геномным мутациям [51, 56, 57]. Так, описаны случаи анеуплоидии из-за нарушения сегрегации хромосом во время клеточного деления для клеточных линий китайского хомячка V79 (фибробласты легкого) и сирийского хомячка SHE (эмбриональные клетки) [58]. БФА часто служит причиной повреждения ДНК, образования аддуктов ДНК, апоптоза. Например, культивирование клеток в присутствии БФА вызывало апоптоз в ER-позитивной линии аденокарциномы молочной железы MCF-7 и ER-негативной линии эмбриональной почки человека HEK293, а также линии мужских половых клеток мыши GC-2 [59–61]. Было обнаружено, что скорость образования аддуктов ДНК зависит от дозы воздействия БФА, а именно чем она выше, тем быстрее формируются такие соединения. Так, в линии клеток предстательной железы человека после воздействия высокими дозами БФА аддукты ДНК образовывались в течение 24 ч, тогда как при действии низких доз этого экотоксиканта они формировались в течение 2 мес. [51, 62]. Предполагают, что мутагенный эффект БФА, как и любого другого ксенобиотика, может быть обусловлен образованием свободных радикалов, электрофилов, нуклеофилов и окислительно-восстановительных реагентов, которые накапливаются и нарушают плазматическую мембрану и клеточные компоненты [63]. Генетические повреждения, вызванные воздействием БФА, в частности, могут приводить к изменениям протеома в молочных железах, быть причиной врожденных дефектов, выкидышей, женского и мужского бесплодия и развития многих других патологий, упомянутых выше.

Механизмы действия бисфенола А как вещества, разрушающего эндокринную систему

БФА — это ксеноэстроген, но не имитатор эстрогена. Его влияние на организм как синтетического гормона во многом объяснимо тем, что он, подобно стероидным гормонам, имеет фенольные группы, поэтому ядерные рецепторы эстрогенов (ER α и ER β , а также недавно обнаруженный в костях ER γ) воспринимают БФА как сигнал для инициации эстрогенного пути активации транскрипции эстроген-чувствительных генов. У позвоночных этот токсикант может изменить гормональный баланс, непосредственно взаимодействуя с рецепторами ER α , ER β и ER γ либо влияя на ферменты, обеспечивающие метаболизм этих гормонов. Например, БФА может действовать на ER β -опосредованную транскрипцию целевых генов с помощью ингибирования ER β деградации и убиквитинирования [64].

Необходимо отметить, что ядерные рецепторы ER α и ER β функционально и генетически разные, они отличаются своей аффинностью, специфичностью и имеют раз-

личные пространственно-временные типы экспрессии. В связи с этим клетки разного типа могут по-разному отвечать на одни и те же эстрогенные стимулы в зависимости от соотношения и экспрессии двух подтипов рецепторов в клетке, поэтому и «патогенный» эффект БФА может быть различным в разных типах тканей. Маскируясь под естественные половые гормоны, БФА может нарушать эндокринную регуляцию и приводить к различным изменениям в органах-мишенях эстрогенов, включая мозг, яичник, щитовидную, молочную и предстательную железы и др. Таким образом, взаимодействие БФА с рецепторами стероидных гормонов может быть причиной гормон-ассоциированных онкологических заболеваний яичника, молочной и предстательной желез [52].

В настоящее время предполагают существование дополнительных мембранных рецепторов к эстрогенам в мозге (аналогично катехоламинергическим рецепторам, обнаруженным в поджелудочной железе), что может объяснить механизм влияния эстрогенов на когнитивные функции, развитие боли, тонкие двигательные функции, эмоциональное поведение, нейропротекторное действие при болезни Паркинсона и Альцгеймера, рассеянном склерозе, депрессии, шизофрении, инсульте [16]. В связи с этим присутствие в организме БФА может оказывать свое негативное воздействие на эти процессы.

Кроме того, представлены данные о влиянии БФА непосредственно на экспрессию генов — рецепторов гормонов, в частности эстрогенов. Например, это было показано в культуре клеток мозжечка крысы и нейробластомы человека, а также на клеточных линиях человека H295R (кора надпочечников, ангиотензин-II-чувствительная, стероид-продуцирующая линия), HEK293 (клетки почки эмбриона), HepG2 (карцинома печени) [65–67].

БФА относят к эндокринным деструкторам, поскольку он может взаимодействовать с классическими и неклассическими мембранными рецепторами эстрогенов. БФА может действовать на метаболитные рецепторы, которые передают химические сигналы на рецепторы, сопряженные с G-белками (например, GPR30), и рецепторы, сопряженные с ферментами, тем самым приводя к нарушению регуляторных путей андрогенов, глюкокортикоидов, тиреоидного гормона, пролактина, инсулина и дофаминергической системы [68–70]. Кроме того, БФА также негативно воздействует на организм через «нестероидные пути», влияя на активность генов, которые участвуют в клеточной и тканевой дифференцировке [60, 71].

БФА может вызывать функциональные эффекты не только через активацию рецепторов стероидных гормонов, но и через сигнальные пути NF- κ B, STAT3, PI3K/AKT, MAPK [72]. Этот ксенобиотик также может влиять на натриевые, калиевые, кальциевые и хлорные ионные каналы, ионотрофные глутаматные рецепторы, никотиновые и ГАМК-рецепторы, тем самым изменять возбудимость и передачу сигналов в нейронах [73, 74]. Кроме того, воздействие БФА может повышать актив-

ность маркеров окислительного стресса и снижать активность антиоксидантных маркеров. В связи с этим было высказано предположение, что, например, в neonatalный период индуцированное БФА гипотиреоидное состояние может влиять на ось «щитовидная железа – мозг» через образование свободных радикалов, а это в свою очередь может нарушать плазматическую мембрану и клеточные компоненты, приводя к задержкам развития головного мозга [27].

Поскольку существуют данные, что белки эстрогенного пути влияют на эпигенетический статус генов-мишеней (как на уровне метилирования ДНК, так и белков хроматина), изменяя уровень их транскрипционной активности [75, 76], можно предположить, что и воздействие БФА имеет аналогичные эпигенетические механизмы. До настоящего времени было опубликовано ограниченное количество работ по исследованию эпигенетических последствий воздействия БФА на развивающийся организм [77–79]. Полученные данные подтверждают, что этот ксеноэстроген действительно может вызывать изменения в статусе метилирования ДНК экспрессирующихся генов.

Эпигенетические эффекты бисфенола А и экспрессия генов

В настоящее время проводятся активные исследования связи между воздействием ксенобиотиков и изменениями в эпигеноме [80]. Известно три основных эпигенетических механизма регуляции активности генов, которые могут быть вовлечены в возникновение патологий, связанных с воздействием ХВРЭС. Это метилирование и гидроксиметилирование ДНК, различные посттрансляционные модификации гистонов (метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинилирование, сумоилирование и АДФ-рибозилирование гистонов), а также некодирующие РНК. Следует подчеркнуть, что эти эпигенетические механизмы регулирования работают не изолированно, а вместе в сложной регуляторной сети. Различные комбинации данных модификаций могут значительно влиять на состояние хроматина и приводить как к транскрипционному сайленсингу, так и, наоборот, повышать активность транскрипции [81–83]. Эти ковалентные модификации не вызывают классические генетические мутации, достаточно лабильны и являются наиболее чувствительными мишенями как для прямого, так и опосредованного (продукты метаболизма) воздействия экотоксикантов на эпигеном живых организмов даже в низких дозах. Нарушения в любом из вышеупомянутых эпигенетических регуляторных механизмов связаны с повышенным риском заболевания [84], а неправильная эпигенетическая регуляция, которая возникает в первичных половых клетках, обеспечивает механизм для эпигенетического наследования аномальных фенотипов в ряду поколений, в том числе наследования предрасположенности к ряду социально значимых заболеваний [80].

Первые исследования эпигенетических изменений, вызванных воздействием ксенобиотиков, были проведены с использованием модели по изменению окраски шерсти у мышей *Agouti viable yellow* (*Ay*). Было показано, что материнская диета с различным содержанием источников метильных групп (например, фолиевой кислоты) влияет на степень метилирования ретротранспозона IAP, находящегося выше по течению от гена *Agouti*, тем самым воздействует на уровень транскрипции гена и приводит к изменениям в окраске шерсти у ее потомства [85, 86]. Подобный эффект был обнаружен и при воздействии БФА на беременных самок. Оказалось, что этот экотоксикант снижает метилирование IAP генов *Ay* и *CapblAP* [87]. Кроме того, у мышей с повышенной концентрацией БФА также наблюдалось гипометилирование импринтированных генов *Igf2r*, *Peg3* и *H19*, приводящее к повышению уровня мРНК этих белков, что в свою очередь подавляло созревание ооцитов из-за ненормальной сборки веретена деления в процессе мейоза [88]. Авторы пришли к выводу, что воздействие БФА в эмбриональный период с помощью эпигенетических механизмов может изменять клеточные процессы и пути развития, тем самым изменяя фенотип потомства. У лабораторных мышей воздействие низких доз БФА в доимплантационный период может нарушать метилирование ДНК не только во время дробления, но и на более поздних стадиях эмбрионального развития. Так, БФА приводил к дозозависимому снижению уровня метилирования ДНК у одно- и двухклеточных зародышей и в бластоцистах, которое сопровождалось торможением дробления. Тогда как у зародышей 9-го дня развития, то есть в период раннего органогенеза, наблюдалось небольшое повышение уровня полногеномного метилирования ДНК. В то же время уже на 12-й день эмбрионального развития было выявлено как гипометилирование, так и гиперметилирование ДНК в зависимости не только от части тела (типа ткани), но и от веса эмбрионов [77–79]. Полученные данные подтверждают, что доимплантационное развитие является высокочувствительным периодом к воздействию БФА. Это обусловлено активными процессами перепрограммирования, связанными в первую очередь с различным характером изменений в метилировании ДНК по всему геному. По-видимому, в этот процесс с большой долей вероятности вовлечены различные повторяющиеся последовательности ДНК, которые также вовлечены в регуляцию активности генов, хромосомную организацию и ядерную архитектуру.

Оказалось, что БФА может снижать уровень полногеномного метилирования ДНК в сочетании с уменьшением экспрессии ДНК-метилтрансферазы *Dnmt1*, что, как предполагают, обусловлено нарушением эстрогенных механизмов [89]. У мужчин после воздействия БФА наблюдалось уменьшение уровня полногеномного метилирования последовательностей LINE1 ДНК в сперме, которое было обратно пропорционально уровню БФА

в моче, но такое не наблюдалось для метилирования LINE1 в клетках крови [90]. Все эти данные указывают на эпигенетические изменения, опосредованные метилированием ДНК в качестве одного из возможных механизмов неблагоприятного действия БФА на гаметогенез и фертильность.

Кроме того, воздействие БФА в пренатальный период вызывало нарушение в экспрессии генов, критичных для развития мозга, включая основные (спираль — виток — спираль) транскрипционные факторы, что могло быть связано с эпигенетическими изменениями в CpG-островках, ассоциированных с промоторами этих генов [30]. Так, например, воздействие БФА на развивающиеся нейроны коры головного мозга у мышей, крыс и человека снижало уровень мРНК гена хлорнокалиевого транспортера 2 (*Kcc2*). Возможно, что это происходило из-за повышения активности связывания метил-CpG-связывающего белка 2 (MECP2, MBD2) с «цитозин-фосфат-гуаниновыми берегами» промотора гена *Kcc2* и из-за снижения взаимодействия с ацетилированным гистоном H3K9, окружающим сайт инициации транскрипции. При этом наблюдались половые различия: эффект БФА был сильнее выражен у самок, чем у самцов [91]. Снижение экспрессии ДНК-метилтрансфераз и гипометилирование генов, связанных с синтезом липидов, также было выявлено после воздействия БФА в клеточных линиях Hep1-6 (гепатома мыши) и BeWo (трофобласты, хориокарцинома человека) [60, 92, 93].

БФА может приводить не только к гипометилированию ДНК, но и обуславливать повышение уровня метилирования ДНК. Гиперметилированная ДНК была найдена в тканях хвоста у потомков мыши, перинатально подвергнутой воздействию очень низких доз БФА, то есть у потомков второго поколения [94]. В экспериментах на лабораторных животных было показано, что этот токсикант приводит к стойкой экспрессии определенных генов, в том числе генов лактоферрина, эпидермального фактора роста, протоонкогенов (*c-fos* и *c-jun*), ингибируя процесс метилирования [53]. Обнаружено, что воздействие БФА в неонатальный период вызывает гиперметилирование промотора гена рецептора эстрогена в семенниках у крыс [95]. Воздействие низкими дозами БФА на клетки первичной культуры эпителия молочной железы человека приводит к увеличению метилирования CpG островков ДНК гена лизосомально-связанного мембранного белка 3 (*LAMP3*) и подавлению транскрипции этого гена, что говорит о роли БФА в повышении риска развития рака молочной железы [96]. На эпигенетический механизм регуляции эффектов БФА в канцерогенезе молочной железы также указывают данные о повышенной экспрессии триметилированного гистона H3 по лизину EZH2 после действия этого ксеноэстрогена [97]. БФА также может повышать уровень транскрипции гена цитокина семейства факторов некроза опухоли (*TNFSF11*, *RANKL*) и семейства генов, кодирующих секретируемые

сигнальные белки (*WNT-4*), которые необходимы в эмбриогенезе, регулируют пролиферацию, принимают участие в канцерогенезе стволовых клеток молочных желез, играют важную роль в метаболизме костной ткани [98]. Как оказалось, БФА может повышает уровень экспрессии микроРНК-146а, которая важна в иммунном ответе [94], поэтому регуляция эпигенетической программы и микроРНК может стать одним из направлений для изучения и, возможно, терапии рака, ассоциированного с воздействием БФА.

Было показано, что воздействие БФА во время беременности (у мышей и крыс) может индуцировать в мозге у потомков первого поколения в пубертатном возрасте зависимые от пола, дозозависимые и район-специфичные (по отделам мозга) изменения в экспрессии генов, кодирующих рецепторы эстрогена (*ERα*, *ERβ* и *ERRγ*). При этом параллельно с изменениями в эстроген-ассоциированных рецепторах наблюдались дозозависимые изменения уровня мРНК генов ДНК-метилтрансфераз *DNMT1* и *DNMT3A* в ювенильной коре (у самцов) и гипоталамусе (у самок), а также уровня метилирования гена *ERα* [16–99]. Кроме того, у таких потомков (самцов) отмечены изменения в глюкокортикоидной регуляции, а именно повышение метилирования ДНК в гене *Fkbp5* и снижение уровня этого белка в гиппокампе, что приводило у этих животных к отклонениям в поведении и реакции на стресс [100]. Воздействие БФА в пренатальный и неонатальный периоды также нарушает экспрессию метил-CpG-связывающего белка 2 в гипоталамических клетках, что может быть причиной нарушений нормального развития гипоталамуса и его функций [99].

Таким образом, все эти данные указывают на взаимосвязь двух систем регуляции — эпигенетической и рецепторной (гормональной) и подчеркивают важность исследований эффектов воздействия БФА на здоровье человека и животных. Очевидно, что методологические различия в проведении исследований влияния БФА на живые организмы (исследования *in vivo* и *in vitro*, разные объекты исследования, различные пути воздействия и экспериментальные дозы БФА, воздействие отдельных соединений и смесей) обуславливают альтернативные гипотезы о молекулярных механизмах действия этого ксеноэстрогена. Например, мыши и крысы — это разные модели для понимания механизмов возникновения заболеваний человека. Кроме того, необходимо учитывать, что одна и та же доза БФА может приводить как к гипо-, так и к гиперметилированию ДНК или не изменять его в зависимости от гендерных различий в реакции организма на воздействия, стадии развития, дифференцировки клеток и типа ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные эпидемиологических исследований говорят о потенциально пагубном хроническом воздействии БФА на онтогенез человека и животных, поэтому необходи-

мо максимально ограничить проникновение БФА (даже в низких дозах) в организм, особенно в период беременности, учитывая его возможные отдаленные негативные эффекты на здоровье. Особо хочется отметить, что у одних особей наблюдается низкий риск развития патологий, вызванных воздействием вредных факторов окружающей среды, в то время как другие гораздо более восприимчивы к подобным влияниям. Это во многом объясняется генетическими особенностями, хотя на современном этапе нельзя исключать и вклад индивидуальных эпигенетических различий. Результаты многих исследований указывают на то, что молекулярные механизмы воздействия ксенобиотиков простираются далеко за пределы взаимодействия с последовательностью ДНК. Очевидно, что необходимы дополнительные исследования и разработка новых тест-систем для оценки истинных соотношений доза — эффект и механизмов действия экотоксикантов в развитии патологий, о которых было сказано в данном обзоре. Для разработки предупредительных мер негативного воздействия ксенобиотиков необходимы исследования особенностей эпигеномных/эпигенетических модификаций, и в первую очередь метилирования ДНК. Такие исследования желательно проводить на различных уровнях организации — от молекулярного (ДНК, хроматин), клеточного и тканевого до организма в целом — в экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro*, учитывая различную восприимчивость к неблагоприятным последствиям БФА.

Еще одним крайне важным аспектом, на который следует обращать внимание, является то, что в результате эпимутаций, возникающих под влиянием БФА в раннем эмбриогенезе, может изменяться нормальная экспрессия генов, которая может поддерживаться у взрослых и через половые клетки передаваться следующим поколениям, тем самым приводя к межгенерационному наследованию аномальных фенотипов. Кроме того, нельзя упускать из виду, что в действительности мы подвергаемся воздействию смеси загрязнителей, и, как следствие, возникают аддитивные и синергические эффекты, в том числе БФА с другими распространенными соединениями. В заключение хотелось также подчеркнуть, что подходы, используемые в экотоксикологии, основанные лишь на анализе нуклеотидной последовательности ДНК, на сегодняшний день недостаточны для полного объяснения рисков возникновения болезней, которые могут модулироваться негенетическими или экстрагенетическими механизмами.

Благодарность

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-015-00122.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO/UNEP. State of the science of endocrine disrupting chemicals-2012. WHO: Geneva; 2013. Available at: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html>.
2. Yoon K, Kwack SJ, Kim HS, Lee B-M. Estrogenic endocrine-disrupting chemicals: molecular mechanisms of actions on putative human diseases. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2014;17(3):127-174. <https://doi.org/10.1080/10937404.2014.882194>.
3. Aubert N, Ameller T, Legrand J-J. Systemic exposure to parabens: pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [¹⁴C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(3-4):445-454. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.12.045>.
4. Peña CJ, Monk C, Champagne FA. Epigenetic effects of prenatal stress on 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 in the placenta and fetal brain. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e39791. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039791>.
5. Xin F, Susiarjo M, Bartolomei MS. Multigenerational and transgenerational effects of endocrine disrupting chemicals: a role for altered epigenetic regulation. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;43:66-75. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.05.008>.
6. Ideta-Otsuka M, Igarashi K, Narita M, Hirabayashi Y. Epigenetic toxicity of environmental chemicals upon exposure during development — bisphenol A and valproic acid may have epigenetic effects. *Food Chem Toxicol*. 2017;109(1):812-816. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.09.014>.
7. Софронов Г.А., Паткин Е.Л. Эпигенетическая токсикология: перспективы развития // Токсикологический вестник. — 2018. — № 1. — С. 2—7. [Sofronov GA, Patkin EL. Epigenetic toxicology: perspectives of the development. *Toxicological Review*. 2018;(1):2-7. (In Russ.)]
8. Marczylo EL, Jacobs MN, Gant TW. Environmentally induced epigenetic toxicity: potential public health concerns. *Crit Rev Toxicol*. 2016;46(8):676-700. <https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1175417>.
9. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, et al. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev*. 2009;30(1):75-95. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0021>.
10. Geens T, Goeyens L, Covaci A. Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? *Int J Hyg Environ Health*. 2011;214(5):339-347. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.04.005>.
11. Geens T, Aerts D, Berthot C, et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol*. 2012; 50(10):3725-3740. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.059>.
12. Cooper JE, Kendig EL, Belcher SM. Assessment of bisphenol A released from reusable plastic, aluminium and stainless steel water bottles. *Chemosphere*. 2011;85(6):943-7. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.06.060>.
13. Cao X-L, Corriveau J, Popovic S. Bisphenol A in canned food products from Canadian markets. *J Food Prot*. 2010;73(6):1085-1089. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-73.6.1085>.

14. Biedermann S, Tschudin P, Grob K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal Bioanal Chem.* 2010; 398(1):571-576. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-3936-9>.
15. Паткин Е.Л., Павлинова Л.И., Софронов Г.А. Влияние экотоксикантов на эмбриогенез и гаметогенез млекопитающих: эпигенетические механизмы // Биосфера. — 2013. — Т. 5. — № 4. — С. 450–472. [Patkin EL, Pavlinova LI, Sofronov GA. Vliyanie ekotoksikantov na embriogenez i gametogenez mlekopitayushchikh: epigeneticheskie mekhanizmy. *Biosfera.* 2013;5(4): 450-472. (In Russ.)]
16. Kundakovic M, Gudsnuik K, Franks B, et al. Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(24):9956-9961. <https://doi.org/10.1073/pnas.1214056110>.
17. Rezg R, El-Fazaa S, Gharbi N, Mornagui B. Bisphenol A and human chronic diseases: current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environ Int.* 2014; 64:83-90. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.12.007>.
18. Huang B, Jiang C, Luo J, et al. Maternal exposure to bisphenol A may increase the risks of Parkinsons disease through down-regulation of fetal IGF-1 expression. *Med Hypotheses.* 2014;82(3):245-249. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.10.023>.
19. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, et al. Bisphenol-A: a new diabetogenic factor? *Hormones (Athens).* 2010;9(2):118-26. <https://doi.org/10.1007/bf03401277>.
20. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(6):346-353. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.56>.
21. Moon MK, Kim MJ, Jung IK, et al. Bisphenol A impairs mitochondrial function in the liver at doses below the no observed adverse effect level. *J Korean Med Sci.* 2012;27(6):644-652. <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.6.644>.
22. Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):736-742. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1573>.
23. Spanier AJ, Kahn RS, Kunselman AR, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and child wheeze from birth to 3 years of age. *Environ Health Perspect.* 2012;120(6): 916-920. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104175>.
24. Baccarelli A, Ghosh S. Environmental exposures, epigenetics and vascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(4):323-329. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328354bf5c>.
25. Melzer D, Gates P, Osborne NJ, et al. Urinary bisphenol A concentration and angiography-defined coronary artery stenosis. *PLoS One.* 2012;7(8):e43378. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043378>.
26. Baccarelli A, Cassano PA, Litonjua A, et al. Cardiac autonomic dysfunction: effects from particulate air pollution and protection by dietary methyl nutrients and metabolic polymorphisms. *Circulation.* 2008;117(14):1802-1809. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726067>.
27. Ahmed RG, Walaa GH, Asmaa FS. Suppressive effects of neonatal bisphenol A on the neuroendocrine system. *Toxicol Ind Health.* 2018;34(6):397-407. <https://doi.org/10.1177/0748233718757082>.
28. Kawai K, Nozaki T, Nishikata H, et al. Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2003;111(2): 175-178. <https://doi.org/10.1289/ehp.5440>.
29. Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, et al. *In vivo* effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol.* 2007;24(2):199-224. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.06.004>.
30. Itoh K, Yaoi T, Fushiki S. Bisphenol A, an endocrine-disrupting chemical, and brain development. *Neuropathology.* 2012;32(4):447-457. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2011.01287.x>.
31. Kim K, Son TG, Park HR, et al. Potencies of bisphenol A on the neuronal differentiation and hippocampal neurogenesis. *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72(21-22): 1343-51. <https://doi.org/10.1080/15287390903212501>.
32. Iwakura T, Iwafuchi M, Muraoka D, et al. *In vitro* effects of bisphenol A on developing hypothalamic neurons. *Toxicology.* 2010;272(1-3):52-58. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.04.005>.
33. Brown JS Jr. Effects of bisphenol-A and other endocrine disruptors compared with abnormalities of schizophrenia: an endocrine-disruption theory of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2009;35(1):256-278. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm147>.
34. Jain S, Kumar CH, Suranagi UD, Mediratta PK. Protective effect of N-acetylcysteine on bisphenol A-induced cognitive dysfunction and oxidative stress in rats. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(6):1404-1409. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.03.032>.
35. Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL, et al. Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Androl.* 2010;33(2):385-393. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.01014.x>.
36. Jasarevic E, Sieli PT, Twellman EE, et al. Disruption of adult expression of sexually selected traits by developmental exposure to bisphenol A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(28):11715-11720. <https://doi.org/10.1073/pnas.1107958108>.
37. Peretz J, Vrooman, L, Ricke WA, et al. Bisphenol A and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007-2013. *Environ Health Perspect.* 2014; 122(8):775-86. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307728>.

38. Mínguez-Alarcón L, Hauser R, Gaskins AJ. Effects of bisphenol A on male and couple reproductive health: a review. *Fertil Steril*. 2016;106(4):864-870. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1118>.
39. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, et al. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod*. 2002;17(11):2839-2841. <https://doi.org/10.1093/hum-rep/17.11.2839>.
40. Balakrishnan B, Henare K, Thorstensen EB, et al. Transfer of bisphenol A across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202(4):393: e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.01.025>.
41. Guida M, Troisi J, Ciccone C, et al. Bisphenol A and congenital developmental defects in humans. *Mutat Res*. 2015;774:33-39. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmm.2015.02.007>.
42. Miao M, Yuan W, He Y, et al. In utero exposure to bisphenol-A and anogenital distance of male offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(10):867-872. <https://doi.org/10.1002/bdra.22845>.
43. Chou WC, Chen JL, Lin CF, et al. Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan. *Environ Health*. 2011; 10(1):94. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-10-94>.
44. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*. 2006;147(6):56-69. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1159>.
45. Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, et al. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol*. 2007;23(3):383-390. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.10.002>.
46. Wang J, Jenkins S, Lamartiniere CA. Cell proliferation and apoptosis in rat mammary glands following combinational exposure to bisphenol A and genistein. *BMC Cancer*. 2014;14(1):379. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-379>.
47. Weber Lozada K, Keri RA. Bisphenol A increases mammary cancer risk in two distinct mouse models of breast cancer. *Biol Reprod*. 2011;85(3):490-497. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.090431>.
48. Leung YK, Govindarajah V, Cheong A, et al. Gestational high-fat diet and bisphenol A exposure heightens mammary cancer risk. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(7):365-378. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0006>.
49. Zhou W, Liu J, Liao L, et al. Effect of bisphenol A on steroid hormone production in rat ovarian theca-interstitial and granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;283(1-2): 12-18. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.10.010>.
50. Prins GS, Tang WY, Belmonte J, et al. Developmental exposure to bisphenol A increases prostate cancer susceptibility in adult rats: epigenetic mode of action is implicated. *Fertil Steril*. 2008;89(2):e41. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.12.023>.
51. De Flora S, Micale RT, La Maestra S, et al. Upregulation of clusterin in prostate and DNA damage in spermatozoa from bisphenol A-treated rats and formation of DNA adducts in cultured human prostatic cells. *Toxicol Sci*. 2011; 122(1):45-51. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kit096>.
52. Gao H, Yang BJ, Li N, et al. Bisphenol A and hormone-associated cancers: current progress and perspectives. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(1):e211. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000211>.
53. Паткин Е.Л., Софронов Г.А. Экологозависимые заболевания человека. Эпигенетические механизмы возникновения и наследования // Медицинский академический журнал. — 2015. — Т. 15. — № 3. — С. 7–23. [Patkin EL, Sofronov GA. Environment-dependent human diseases: the epigenetic mechanisms of their development and inheritance. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2015;15(3):7-23. (In Russ.)]
54. Acconcia F, Pallottini V, Marino M. Molecular mechanisms of action of BPA. *Dose-Response*. 2015;13(4):1559325815610582. <https://doi.org/10.1177/1559325815610582>.
55. Kochmanski J, Marchlewicz EH, Dolinoy DC. Longitudinal effects of developmental bisphenol A, variable diet, and physical activity on age-related methylation in blood. *Environ Epigenet*. 2018;4(3):dvy017. <https://doi.org/10.1093/eep/dvy017>.
56. George O, Bryant BK, Chinnasamy R, et al. Bisphenol A directly targets tubulin to disrupt spindle organization in embryonic and somatic cells. *ACS Chem Biol*. 2008;3(3):167-179. <https://doi.org/10.1021/cb700210u>.
57. Takahashi S, Chi XJ, Yamaguchi Y, et al. Mutagenicity of bisphenol A and its suppression by interferon-alpha in human RSa cells. *Mutat Res*. 2001;490(2):199-207. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(00\)00161-3](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(00)00161-3).
58. McGlinchey AJ. The effects of bisphenol A on *in-vitro* cell viability of mammalian cell line by neutral red assay. *The Plymouth Student Scientist*. 2009;2(1):25-31.
59. Havranek T, Macho L, Fickova M. Bisphenol-A modulates proliferation of human breast adenocarcinoma cells (MCF-7) by modulating apoptosis and cyclin-A. *Endocrine Abstracts*. 2013;32:502. <https://doi.org/10.1530/endoabs.32.P502>.
60. Yin R, Gu L, Li M, et al. Gene expression profiling analysis of bisphenol A-induced perturbation in biological processes in ER-negative HEK293 cells. *PLoS One*. 2014;9(6): e98635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098635>.
61. Yin L, Dai Y, Jiang X, et al. Role of DNA methylation in bisphenol A exposed mouse spermatocyte. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016;48:265-271. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.11.003>.
62. Izzotti A, Kanitz S, D'Agostini F, et al. Formation of adducts by bisphenol A, an endocrine disruptor, in DNA

- in vitro* and in liver and mammary tissue of mice. *Mutat Res.* 2009;679(1-2):28-32. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.07.011>.
63. Minamiyama Y, Ichikawa H, Takemura S, et al. Generation of reactive oxygen species in sperms of rats as an earlier marker for evaluating the toxicity of endocrine-disrupting chemicals. *Free Radic Res.* 2010;44(12):1398-1406. <https://doi.org/10.3109/10715762.2010.510523>.
64. Masuyama H, Hiramatsu Y. Involvement of suppressor for Gal1 in the ubiquitin/proteasome-mediated degradation of estrogen receptors. *J Biol Chem.* 2004;279(13):12020-12026. <https://doi.org/10.1074/jbc.M312762200>.
65. Letcher RJ, Sanderson JT, Bokkers A, et al. Effects of bisphenol A-related diphenylalkanes on vitellogenin production in male carp (*Cyprinus carpio*) hepatocytes and aromatase (CYP19) activity in human H295R adrenocortical carcinoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;209(2):95-104. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.03.013>.
66. Xu BL, Zhao QZ, Gao XY, Hou GJ. Effect of estradiol and bisphenol A on human hepatoblastoma cell viability and telomerase activity. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(11):1004-1009. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20154400>.
67. Somogyi V, Horváth TL, Tóth I, et al. Bisphenol A influences oestrogen- and thyroid hormone-regulated thyroid hormone receptor expression in rat cerebellar cell culture. *Acta Vet Hung.* 2016;64(4):497-513. <https://doi.org/10.1556/004.2016.046>.
68. Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006;102(1-5):175-179. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.09.017>.
69. Jones DC, Miller GW. The effects of environmental neurotoxicants on the dopaminergic system: a possible role in drug addiction. *Biochem Pharmacol.* 2008;76(5):569-581. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.05.010>.
70. Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;127(1-2):27-34. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.05.002>.
71. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, et al. *In vitro* molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol.* 2007;24(2):178-198. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.05.010>.
72. Zhu J, Jiang L, Liu Y, et al. MAPK and NF- κ B pathways are involved in bisphenol A-induced TNF- α and IL-6 production in BV2 microglial cells. *Inflammation.* 2015;38(2):637-648. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9971-5>.
73. Wang Q, Cao J, Zhu Q, et al. Inhibition of voltage-gated sodium channels by bisphenol A in mouse dorsal root ganglion neurons. *Brain Research.* 2011;1378:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.022>.
74. Soriano S, Ripoll C, Alonso-Magdalena P, et al. Effects of bisphenol A on ion channels: experimental evidence and molecular mechanisms. *Steroids.* 2016;111:12-20. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.02.020>.
75. Metivier R, Gallais R, Tiffocche C, et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature.* 2008;452(7183):45-50. <https://doi.org/10.1038/nature06544>.
76. Biddie SC. Chromatin architecture and the regulation of nuclear receptor inducible transcription. *J Neuroendocrinol.* 2011;23(1):94-106. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.02079.x>.
77. Patkin EL, Grudinina NA, Sasina LK, et al. Asymmetric DNA methylation between sister chromatids of metaphase chromosomes in mouse embryos upon bisphenol A action. *Reprod Toxicol.* 2017;74:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.08.017>.
78. Нониашвили Е.М., Грудина Н.А., Кустова М.Е., и др. Метилирование ДНК в раннем эмбриогенезе мышей под влиянием бисфенола А // Экологическая генетика. — 2017. — Т. 15. — № 3. — С. 42–53. [Noniashvili EM, Grudinina NA, Kustova ME, et al. DNA methylation in early mice embryogenesis under the influence of bisphenol A. *Ecological genetics.* 2017;15(3):42-53. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/ecogen15342-53>.
79. Сучкова И.О., Нониашвили Е.М., Дергачева Н.И., и др. Влияние бисфенола А на уровень полногеномного метилирования ДНК в разных частях тела мыши на 12-й день эмбрионального развития // Региональная экология. — 2018. — Т. 53. — № 3. — С. 96–110. [Suchkova IO, Noniashvili EM, Dergacheva NI, et al. Influence of bisphenol A on genome-wide DNA methylation level in different sections of a mouse body on the 12th day of embryonic development. *Regional Ecology.* 2018;53(3):96-110. (In Russ.).] <https://doi.org/10.30694/1026-5600-2018-3-96-110>.
80. Liu L, Li Y, Tollefsbol TO. Gene-environment interactions and epigenetic basis of human diseases. *Curr Issues Mol Biol.* 2008;10(1-2):25-36. <https://doi.org/10.21775/cimb.010.025>.
81. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.* 2011;21(3):381-395. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.22>.
82. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet.* 2011;12(12):861-74. <https://doi.org/10.1038/nrg3074>.
83. Schübeler D. Function and information content of DNA methylation. *Nature.* 2015;517(7534):321-326. <https://doi.org/10.1038/nature14192>.
84. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol.* 2010;28(10):1057-1068. <https://doi.org/10.1038/nbt.1685>.
85. Cooney CA, Dave AA, Wolff GL. Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *J Nutr.* 2002;132(8 Suppl):2393S-2400S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2393S>.

86. Rosenfeld CS. Animal models to study environmental epigenetics. *Biol Reprod.* 2010;82(3):473-488. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.080952>.
87. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(32):13056-13061. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703739104>.
88. Chao HH. Bisphenol A exposure modifies methylation of imprinted genes in mouse oocytes via the estrogen receptor signaling pathway. *Histochem Cell Biol.* 2012;137(2):249-259. <https://doi.org/10.1007/s00418-011-0894-z>.
89. Laing LV, Viana J, Dempster EL, et al. Bisphenol A causes reproductive toxicity, decreases Dnmt1 transcription, and reduces global DNA methylation in breeding zebrafish (*Danio rerio*). *Epigenetics.* 2016;11(7):526-38. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1182272>.
90. Miao M, Zhou X, Li Y, et al. LINE-1 hypomethylation in spermatozoa is associated with bisphenol A exposure. *Andrology.* 2014;2(1):138-144. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00166.x>.
91. Yeo M, Berglund K, Hanna M, et al. Bisphenol A delays the perinatal chloride shift in cortical neurons by epigenetic effects on the Kcc2 promoter. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(11):4315-4320. <https://doi.org/10.1073/pnas.1300959110>.
92. Wang ZY, Lu J, Zhang YZ, et al. Effect of bisphenol A on invasion ability of human trophoblastic cell line BeWo. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(11):14355-64.
93. Ke ZH, Pan JX, Jin LY, et al. Bisphenol A exposure may induce hepatic lipid accumulation via reprogramming the DNA methylation patterns of genes involved in lipid metabolism. *Sci Rep.* 2016;6(1):31331. <https://doi.org/10.1038/srep31331>.
94. Singh S, Li SS. Epigenetic effects of environmental chemicals bisphenol A and phthalates. *Int J Mol Sci.* 2012;13(8):10143-10153. <https://doi.org/10.3390/ijms130810143>.
95. Doshi T, Mehta SS, Dighe V, et al. Hypermethylation of estrogen receptor promoter region in adult testis of rats exposed neonatally to bisphenol A. *Toxicology.* 2011;289(2-3):74-82. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.07.011>.
96. Weng YI, Hsu PY, Liyanarachchi S, et al. Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;248(2):111-121. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.07.014>.
97. Doherty LF, Bromer JG, Zhou Y, et al. *In utero* exposure to diethylstilbestrol (DES) or bisphenol-A increases EZH2 expression in the mammary gland: an epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. *Horm Cancer.* 2010;1(3):146-155. <https://doi.org/10.1007/s12672-010-0015-9>.
98. Ayyanan A, Laribi O, Schuepbach-Mallepell S, et al. Perinatal exposure to bisphenol A increases adult mammary gland progesterone response and cell number. *Mol Endocrinol.* 2011;25(11):1915-1923. <https://doi.org/10.1210/me.2011-1129>.
99. Warita K, Mitsuhashi T, Ohta K, et al. Gene expression of epigenetic regulatory factors related to primary silencing mechanisms is less susceptible to lower doses of bisphenol A in embryonic hypothalamic cells. *J Toxicol Sci.* 2013;38(2):285-289. <https://doi.org/10.2131/jts.38.285>.
100. Kitraki E, Nalvarte I, Alavian-Ghavanini A, Ruegg J. Developmental exposure to bisphenol A alters expression and DNA methylation of Fkbp5, an important regulator of the stress response. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;417:191-199. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.09.028>.
101. Huc L, Lemarie A, Gueraud F, Helies-Toussaint C. Low concentrations of bisphenol A induce lipid accumulation mediated by the production of reactive oxygen species in the mitochondria of HepG2 cells. *Toxicol in Vitro.* 2012;26(5):709-717. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.03.017>.

✳ Информация об авторах

Наталья Игоревна Дергачева — магистр биологии, аспирант, научный сотрудник, лаборатория молекулярной цитогенетики развития млекопитающих, отдел молекулярной генетики. ФГБНУ ИЭМ, Санкт-Петербург. SPIN: 3343-2970. E-mail: natalia-9999@mail.ru.

Евгений Львович Паткин — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной цитогенетики развития млекопитающих, отдел молекулярной генетики. ФГБНУ ИЭМ, Санкт-Петербург. SPIN: 4929-4630. E-mail: elp44@mail.ru.

Ирина Олеговна Сучкова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярной цитогенетики развития млекопитающих, отдел молекулярной генетики. ФГБНУ ИЭМ, Санкт-Петербург. SPIN: 4155-7314. E-mail: irsuchkova@mail.ru.

Генрих Александрович Софронов — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель. ФГБНУ ИЭМ, Санкт-Петербург. SPIN: 7334-4881. E-mail: gasofronov@mail.ru.

✳ Authors and affiliations

Natalia I. Dergacheva — Master of Biology, PhD student, Researcher, Laboratory of Molecular Cytogenetics of Mammalian Development, Department of Molecular Genetics. Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. SPIN: 3343-2970. E-mail: natalia-9999@mail.ru.

Eugene L. Patkin — DSc, PhD (Biology), Professor, Head of Laboratory of Molecular Cytogenetics of Mammalian Development, Department of Molecular Genetics. Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. SPIN: 4929-4630. E-mail: elp44@mail.ru.

Irina O. Suchkova — PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Cytogenetics of Mammalian Development, Department of Molecular Genetics. Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. SPIN: 4155-7314. E-mail: irsuchkova@mail.ru.

Henrikh A. Sofronov — DSc, PhD (Medicine), Professor, Academician of RAS Scientific Director. Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. SPIN: 7334-4881. E-mail: gasofronov@mail.ru.