

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN 
TİBB JURNALI

AZERBAIJAN MEDICAL JOURNAL
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Rüblük elmi-praktik jurnal **2021, №4**

1925-ci ildən nəşr edilir

REDAKSİYA HEYƏTİ

Rafiq Məmməd həsənov (*baş redaktor*)

Fuad İslamzadə (*baş redaktor müavini*)

Сямил Ялийев, Елмар Гасымов,
Ящлиман Ямирасланов, İvan Dedov, Mehmet Haberal

EDITORIAL STAFF

Rafiq Mammadhasanov (*Editor-in-Chief*)

Fuad Islamzada (*Deputy Editor-in-Chief*)

Ahliman Amiraslanov, Elmar Gasimov,
Jamil Aliyev, Ivan Dedov, Mehmet Haberal

BAKİ

REDAKSIYA ŞURASI

Adil Baxşəliyev (Bakı, Azərbaycan)
Amaliya Əyyubova (Bakı, Azərbaycan)
Cəbrayıl Məmmədov (Bakı, Azərbaycan)
David Virsaladze (Tbilisi, Gürcüstan)
Əlihüseyn Hidayətov (Bakı, Azərbaycan)
Əzizağa Talışinski (Bakı, Azərbaycan)
Fariz Babayev (Bakı, Azərbaycan)
Məmməd Nəsirov (Bakı, Azərbaycan)
Nadejda Demixova (Sumı, Ukrayna)
Niyazi Novruzov (Naxçıvan, Azərbaycan)
Paşa Musayev (Bakı, Azərbaycan)
Rauf Şahbazov (Sirakuz, ABŞ)
Rəna Şirəliyeva (Bakı, Azərbaycan)
Rizvan Abdullayev (Xarkov, Ukrayna)
Sabir Əliyev (Bakı, Azərbaycan)
Mansur Bünyatov (Bakı, Azərbaycan)
Vaqif Şadlinski (Bakı, Azərbaycan)
Valentin Fadeyev (Moskva, Rusiya)
Yaqub Qurbanov (Bakı, Azərbaycan)

EDITORIAL BOARD

Adil Bakhshaliyev (Baku, Azerbaijan)
Amaliya Ayyubova (Baku, Azerbaijan)
Jabrail Mammadov (Baku, Azerbaijan)
David Virsaladze (Tbilisi, Georgia)
Alihuseyn Hidayatov (Baku, Azerbaijan)
Azizagha Talishinskiy (Baku, Azerbaijan)
Fariz Babayev (Baku, Azerbaijan)
Mammad Nasirov (Baku, Azerbaijan)
Nadiia Demikhova (Sumy, Ukraine)
Niyazi Novruzov (Nakhchivan, Azerbaijan)
Pasha Musayev (Baku, Azerbaijan)
Rauf Shahbazov (Syracuse, USA)
Rana Shiraliyeva (Baku, Azerbaijan)
Rizvan Abdullayev (Kharkiv, Ukraine)
Sabir Aliyev (Baku, Azerbaijan)
Mansur Bunyatov (Baku, Azerbaijan)
Vagif Shadlinski (Baku, Azerbaijan)
Valentin Fadeyev (Moscow, Russia)
Yagub Gurbanov (Baku, Azerbaijan)

Azərbaycan Respublikası
Mətbuat və İnformasiya Nazirliyində
qeydə alınmışdır. Şəhadətnamə №354

Redaksiyanın ünvanı: Azərbaycan,
Bakı-AZ1122, H.Zərdabi küç., 96

ISSN 0005-2523

Тел.: (+99450) 371-66-04
(+99412) 409-28-67

E-mail: tibbjurnali@gmail.com

www.azmedjournal.com

Azərbaycan Tibb Jurnalında
Dərc olunan məqalələr haqqında
Elsevier EMBASE
(Excerpta Medica), SCOPUS və
eLIBRARY.RU
bibliografik dərgilərində
məlumat verilir

DOI: 10.34921/amj.2021.4.022

**Lyalina A.Yu., Xmel Ye.S., Bondarenko N.A., Silkina Yu.V.,
Yaroşenko D.S., Xaraponova Ye.B., Kayukova V.D.**

DAXİLİ ORQANLARIN STRUKTURUNA VƏ FUNKSİYALARINA BİSFENOLUN TƏSİRİ

Dnepropetrovsk Dövlət Tibb Universitetinin Patoloji fiziologiya kafedrası, Dnepr, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə bisfenol A-nın (BpHA) daxili orqanların struktur və funksiyalarına təsiri haqqında ədəbiyyat məlumatları şərh edilir, o cümlədən bu kimyəvi amillərin təsirindən törənən sonsuzluq, metabolizm pozulmaları, kanserogenез, ağciyər fibrozu və digər patoloji proseslər haqqında məlumat verilir. BpHA kanserogen təsirə və estrogenomimetik xassəyə malik olub, estrogenə həssas olan orqanlara zədələyici təsir göstərir. Məlumdur ki, BpHA antiapoptotik amil olan Bcl-2-nin və proapoptotik amil olan BAX-ın ekspressiyasının sürətini dəyişmək yolu ilə yumurtalıqların follikulyar ehtiyatına təsir göstərmək xassəsinə malikdir. BpHA endometriyumun stromal hüceyrələrinə requlyator genlərin CpG-saytlarının hipometilləşməsinə inisiyasiya etmək və CcND2 geninin mRNT-sinin ekspressiyasını azaltmaq yolu ilə təsir göstərir. Erkək siçovullar üzərində aparılan tədqiqatlar BpHA-nın konsentrasiyası ilə testosteron səviyyəsinin azalması arasında korrelyasiya olduğunu aşkara çıxarmışdır. BpHA-nın müxtəlif dozalarının spermaya təsiri spermatozoidlərin $Ca^{2+}/CaM/CaMKII$ -dən və PERK/EIF2a/chop-dan asılı signal yolları ilə mitoxondrilərin membran potensialının dəyişməsi və spermatozoidlərin daxilində sərbəst Ca^{2+} ionlarının konsentrasiyasının artması sayəsində reallaşır. BpHA qalxanabənzər vəzilərin reseptorları ilə birləşmək və in vitro təcrübələrdə tireoid hormonların homeostazını pozmaq yolu ilə adi çəkilən vəzilərin funksiyasına təsir göstərir. Müəyyən edilmişdir ki, BpHA prenatal dövrdə olan siçanlarda ağciyərlərin yetişməsinə ləngidir və bunun sayəsində tədricən ağciyər fibrozu törənir, həmçinin I tip alveolositlərin diferensiasiyası və reperaturasiyası pozulur.

Açar sözlər: bisfenol A, ksenobiotiklər, sonsuzluq, dizembriogenез, onkogenез, apoptoz

Ключевые слова: бисфенол А, ксенобиотики, бесплодие, дизэмбриогенез, онкогенез, апоптоз

Key words: Bisphenol A, xenobiotics, infertility, dysembriogenesis, oncogenesis, apoptosis

Лялина А. Ю., Хмель Е.С., Бондаренко Н. А., Силкина Ю. В., Ярошенко Д. С., Харапона Е. Б., Каюкова В. Д.

ВЛИЯНИЕ БИСФЕНОЛА А НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИЮ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Кафедра патологической физиологии Днепропетровского государственного медицинского университета, Днепр, Украина

В данной статье представлен анализ научной литературы, содержащей данные о влиянии бисфенола А (BPA) на структуру и функцию внутренних органов, включая бесплодие, метаболические расстройства, онкогенез, фиброз легких и другие. BPA является ксеноэстрогеном и имеет эстрогеномиметические свойства, нарушая, прежде всего, функцию эстроген-зависимых органов. Известно, что BPA способен влиять на формирование фолликулярного резерва в яичниках путем изменения экспрессии антиапоптотического фактора

*Bcl-2 и проапоптотического фактора BAX. ВРА имеет влияние на пролиферативную активность клеток стромы эндометрия путем инициации гипометилирования CpG-сайтов регуляторных генов, а также через снижение экспрессии мРНК CCND2. Установлена положительная корреляция между концентрацией ВРА и снижением уровня тестостерона у самцов крыс. Влияние различных доз ВРА на качество спермы реализуется через активацию апоптоза сперматозоидов по Ca^{2+} /CaM/CaMKII-зависимому, PERK/EIF2a/chop-зависимому сигнальным путям, через влияние на мембранный потенциал митохондрий, а также путем повышения внутриклеточной концентрации свободного Ca^{2+} в сперматозоидах. ВРА может взаимодействовать со щитовидной железой, связываясь с ее рецепторами и нарушая гомеостаз тиреоидных гормонов *in vitro*. Установлено, что ВРА замедляет созревание легких у мышей в пренатальном периоде, приводя к постепенному развитию фиброза, а также нарушению процессов дифференцировки и репарации альвеолоцитов I типа.*

Бисфенол А (Bisphenol A, ВРА), принадлежащее к группе производных дифенилметана, широко используется в производстве пластмасс, предназначенных для прямого контакта с пищевыми продуктами, в производстве игрушек, в изготовлении стоматологических, ортопедических и многих других изделий. В результате массового производства пластика, большое количество ВРА попадает в окружающую среду, приводя к загрязнению почвы и грунтовых вод, попадая в конечном итоге в питьевую воду.

По данным Европейского органа по безопасности пищевых продуктов (EFSA) ВРА является ксеноэстрогеном и имеет эстрогеномиметические свойства, нарушая, прежде всего, функцию эстроген-зависимых органов. Было установлено, что благодаря своей фенольной структуре бисфенол А может взаимодействовать со многими рецепторами гормонов, такими как рецепторы эстрогенов (ER), андрогенов, рецепторы тиреоидных гормонов. Наиболее выразительные его эффекты связаны с взаимодействием с ER- α и ER- β , действуя как агонист или антагонист в зависимости от типа эстрогенового рецептора.

Таким образом, ВРА играет значительную роль в патогенезе ряда расстройств, включая бесплодие, преждевременное половое созревание и некоторые метаболические расстройства, в том числе синдром поликистозных яичников. Учитывая его распространенность и, возможно, кумулятивный эффект, механизмы влияния ВРА на структуру и функционирование внутренних органов требуют особого изучения,

что без сомнения выводит это научное направление в разряд своевременных и актуальных.

Целью изучения данных, представленных в литературных источниках, была оценка хронического влияния ВРА на структуру и функционирование органов репродуктивной системы, щитовидной железы, а также печени и легких.

Влияние ВРА на развитие и функционирование репродуктивной системы. Одним из наиболее чувствительных процессов развития женской репродуктивной системы является фолликулогенез. Одним из его этапов является апоптоз ооцитов-1 в первичных скоплениях (гнездах), обеспечиваемый действием эстрогенов через ER- β и регулируемый факторами Bcl-2, p53, BAX, Bcl-XL, каспазой 2 [1, 2]. ВРА способен увеличивать экспрессию антиапоптотического фактора Bcl-2 и снижать экспрессию проапоптотического фактора BAX [3], что может прямо влиять на формирование фолликулярного резерва.

Существуют другие критические периоды развития репродуктивной системы, нарушение течения которых может быть связано с влиянием ВРА. Речь идет о компонентах комплекса Cdk1 и циклина В, амфирегулине, белках блестящей зоны (ZP1, ZP2, ZP3), ядерном белке Ki-67. Cdk1 и циклин В формируют комплекс MPF (Maturation-Promoting Factor), способствующий созреванию ооцитов. MPF присутствует в незрелых ооцитах в неактивной фосфорилированной форме. Дефосфорилирование MPF (его активация) достигает своего пика в ооцитах-1 на стадии метафазы, снижаясь во время перехода

от анафазы к телофазе и снова возрастая после завершения первого мейотического деления [4]. MPF полностью разлагается в ооците-2 после оплодотворения [5, 6]. Степень влияния ВРА на уровень MPF в разные периоды оогенеза предстоит выяснить.

Эпидермальный фактор роста – амфирегулин – является маркером функциональной активности фолликулярного эпителия [7]. Активация рецепторов к амфирегулину необходима для реализации мейоза ооцитов [8] и размножения клеток теки. Установлено, что у животных с низким или нулевым уровнем амфирегулина нарушена реализация мейоза [9]. Экспериментальные исследования подтверждают, что высокая экспрессия амфирегулина в ооцитах во время мейоза II коррелирует со скоростью созревания ооцитов [10] и связана с частотой наступления беременности [11].

Изучение динамики экспрессии ZP1, ZP2, ZP3 продемонстрировало ее повышение во время фолликулогенеза [12]. Структурированная блестящая зона, вероятно, отражает «нормальность» ооцита и его полное созревание до метафазы II [13]. Следует сказать, что влияние ВРА на динамику концентрации амфирегулина и экспрессию ZP1, ZP2, ZP3 также практически не изучено, что открывает возможности для исследований в этом направлении.

Влияние ВРА на эндометрий. Активная форма ВРА проявляет свою эндокринную активность, имитируя не только эстрогены, но и другие гормоны, включая андрогены, такие как тестостерон и дигидротестостерон, и гормоны щитовидной железы.

ВРА способен вызывать гипометилирование CpG-сайтов, присутствующих в регуляторных областях многих генов эндометриальных стромальных клеток [14], что может быть причиной долгосрочных изменений экспрессии гена. В нормальном эндометрии ER- β слабо экспрессируется в эпителиальных и стромальных клетках, однако его ВРА-зависимая эпигенетическая модификация по механизму, описанному выше, приводит к высокой экспрессии ER- β как в эпителии, так и в стро-

ме что в свою очередь индуцирует повышение уровня IL-1 β , усиление адгезии и стимуляцию пролиферации в эндометриальных тканях [15].

Связываясь с рецептором GPER, ВРА может усиливать инвазию стромальных клеток эндометрия по сигнальному пути PI3K/АКТ/mTOR [16], стимулируя развитие эндометриоза. Также есть данные о стимуляции васкулогенеза в эндометрии под воздействием ВРА путем усиления экспрессии VEGFD, а также ангиогенеза через стимулирование синтеза VEGFB и VEGFC, нарушая цикличность функционирования эндометрия, а также процессы децидуализации и имплантации [17]. ВРА способен влиять на пролиферативную способность клеток стромы эндометрия, снижая экспрессию мРНК CCND2 (кодирует Cyclin D2); без достаточного количества Cyclin D2 клетка входит в состояние покоя, не пролиферируя. В то же время существуют данные, описывающие повышение пролиферативного потенциала клеток эндометрия, что связано со снижением экспрессии miR-149 с целью инициирования неконтролируемой пролиферации, а также инициации миграционных и инвазивных процессов, связанных с онкотрансформированными клетками.

Влияние ВРА на сперматогенез. Исследования влияния ВРА на мужскую репродуктивную систему выявили нелинейный характер его воздействия, выражающийся в нарушении сперматогенеза в фертильном возрасте после пренатального и раннего постнатального его воздействия [18] с положительной корреляцией между концентрацией ВРА и уровнем тестостерона из-за снижения количества клеток Лейдига [19].

Хроническое влияние низких доз ВРА выражается в снижении качества спермы из-за активации процессов апоптоза сперматозоидов вследствие окислительного стресса, а также из-за изменений структуры стенки семенных канальцев. Кроме того, воздействие ВРА может индуцировать накопление хромосомных аномалий на поздней стадии мейоза [20], а также приводить к эпигенетическим изменениям путем ускорения метилирования гена Igf2

[21]. Так, в исследованиях с использованием мышиных сперматоцитов GC-2 применение низких доз ВРА (20 μM) индуцировало апоптоз предшественников сперматозоидов через сигнальные пути $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}/\text{CaMKII}$ и $\text{PERK}/\text{EIF2a}/\text{chop}$ [22]. Воздействие ВРА в очень высокой концентрации (300 μM) может снижать мембранный потенциал митохондрий сперматозоидов и также индуцировать апоптоз и влиять на степень окисления биомаркера окислительного повреждения ДНК (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine). В случае кратковременного воздействия ВРА в чрезвычайно высокой дозе (1 mM) он способен увеличить линейную скорость и внутриклеточную концентрацию свободного Ca^{2+} в сперматозоидах [23].

Влияние ВРА на простатическую железу. ВРА может оказывать значительное влияние на клетки простаты. Выявлено парадоксальное влияние ВРА на жизненный цикл клеток, несущих AR-рецепторы: высокие концентрации ВРА подавляют рост клеток, экспрессирующих AR, тогда как низкие его концентрации стимулируют пролиферацию. Кроме того, ВРА меняет характер дифференцировки стромальных клеток протоков простаты за счет снижения экспрессии AR и фосфатазы простатической кислоты [24]. Известно также, что он потенцирует экспрессию цитокератина 10 в эпителии предстательной железы, а в низких дозах увеличивает частоту интраэпителиальной неоплазии простаты [25].

При анализе литературы в аспекте влияния ВРА на мужскую репродуктивную систему в целом выявлено много противоречивых данных, что требует тщательного дальнейшего изучения изменений структуры и функции семенников, придатков и простатической железы в условиях короткого и длительного действия разных концентраций ВРА.

Влияние ВРА на щитовидную железу. Бисфенол А может взаимодействовать с щитовидной железой различными путями, связываясь с рецептором щитовидной железы (TR) и влияя на гомеостаз гормонов щитовидной железы *in vitro* [26]. Предполагается, что ВРА может влиять на гормоны щитовидной железы на уровне тран-

скрипции, а также путем ингибирования активности рекомбинантной тиреоидпероксидазы [27], блокирования рецепторов трийодтиронина с ингибированием T_3 ответа и связывания транспортного белка транстиретина [28].

По данным литературы, связь между уровнем ВРА в жидкостях организма и наличием узлов и опухолевых трансформаций становится все более очевидной. Так, в нескольких исследованиях упоминается о высокой концентрации ВРА в моче у пациентов с узлами или опухолью щитовидной железы в сравнении с контролем [29]. Кроме того, несколько исследований [30, 31] продемонстрировали взаимосвязь между высокой концентрацией ВРА в организме пациентов с узловым зобом и папиллярной карциномой щитовидной железы.

Морфологические изменения в щитовидной железе, вызванные действием ВРА, характеризуются вакуолизацией коллоида, появлением микрофолликулов, расширением сосудистого русла, гиперплазией тироцитов, усилением коллагенообразования в межфолликулярных стромальных участках, усилением апоптоза тироцитов по митохондриальному сигнальному пути со снижением экспрессии Bcl2 [32].

Влияние ВРА на печень. Рядом исследований, касающихся изучения механизмов влияния ВРА на структуру и функционирование печени, было доказано, что он индуцирует в гепатоцитах окислительный стресс, воспалительную реакцию, апоптоз и дисфункцию митохондрий [33].

Исследование структуры и функциональных систем печени крыс, которым вводился ВРА в высокой дозе, указало на то, что он существенно повышал уровень малонового диальдегида, снижая параллельно активность каталазы, общей глутатион-S-трансферазы, общей глутатионпероксидазы и общей супероксиддисмутазы [34]. На микроскопическом уровне наблюдалось расширение синусоидных капилляров долек, воспалительная лейкоцитарная инфильтрация, застойные явления и зоны некроза.

Дополнительным аргументом в пользу наличия эффектов действия ВРА на струк-

турно-функциональные характеристики печени стали результаты изучения его влияния на метаболизм жирных кислот и глюкозы, а также протеосинтеза в гепатоцитах. Было зафиксировано увеличение уровня гамма-глобулина, снижение уровня щелочной фосфатазы, аспартатамино-трансферазы и сывороточного белка β_2 , что вызывало потерю веса у экспериментальных животных, которым вводили ВРА [35]. Описанные нарушения метаболических процессов связаны прежде всего с окислительным стрессом, усилением процессов перекисного окисления мембран клеток и мембран митохондрий. Следует, однако, заметить противоречивость данных литературы относительно дозировок и длительности влияния ВРА, вызывающих описанные выше патологические нарушения, что свидетельствует о необходимости продолжать исследования в этом направлении.

Влияние ВРА на легкие. Анализ данных литературы позволил сформировать четкое представление о наличии связи между уровнем ВРА в крови и нарушением процессов физиологической репарации в тканях легких. Так по результатам исследования с введением овальбумина и Бисфенола А мышам в низких дозах было выявлено повышение экспрессии генов, ассоциированных с аутофагией [36]. С другой стороны, воздействие ВРА играет роль в нарушении репаративных процессов, но влияет на уже имеющиеся патологические процессы, развивающиеся в легком. Так, после четырехкратного введения высокой дозы ВРА с недельными интервалами у мышей было зафиксировано усугубление тяжести эозинофилии лёгких [37]. Такие изменения происходили за счёт стимулирования иммунного ответа, активации макрофагов и выброса провоспалительных цитокинов, высвобождаемых из клетки.

Показано, что средние дозы ВРА замедляют созревание легких у мышей в пренатальном периоде, что характеризуется уменьшением площади альвеол на 15% по сравнению с контролем, а также утолщением межальвеолярных перегородок [38]. Кроме того, имеет место нарушение про-

цесса дифференцировки альвеолоцитов I типа, уменьшением экспрессии аквапорина 5, который входит в состав эпителиоцитов лёгких [39], приводя к постепенному развитию фиброза легких, о чем свидетельствуют данные об изменениях экспрессии связанных с фиброзом генов в виде усиления экспрессии FSTL1 и снижения экспрессии дезинтегрина [40]. Морфологические изменения коррелируют с изменением динамики биохимических показателей: выраженная реакция воспаления и окислительного стресса при продолжительном воздействии ВРА сопровождалась повышением уровня малонового диальдегида, снижением концентрации супероксиддисмутазы и усилением экспрессии интерлейкина-18 в ткани легких [40].

Выводы

1. Экспозиция ВРА нарушает процесс фолликулогенеза в яичниках экспериментальных животных в связи с его влиянием на апоптоз ооцитов-1 и активность процесса разрушения зародышевых половых клеток в зародышевых гнездах;

2. Воздействие ВРА на слизистую матки может стимулировать развитие эндометриоза, изменять нормальный васкулогенез в эндометрии, снижать потенциал децидуализации и процесс имплантации эмбриона;

3. Негативное влияние ВРА на мужскую репродуктивную систему выражается в усилении апоптоза сперматозоидов, индукции изменений их генома через увеличение геномных мутаций и нарушение эпигенетических механизмов, нарушении эндокринной функции семенников и простаты с риском онкотрансформации клеток последней;

4. Бисфенол А может индуцировать гиперпролиферацию клеток щитовидной железы, формируя условия для онкотрансформации и вызывая дисбаланс синтеза тиреоидных гормонов;

6. Действие ВРА проявляется функциональными и структурными изменениями печени, вызывая воспалительную реакцию, окислительный стресс, апоптоз и дисфункцию митохондрий гепатоцитов;

7. При воздействии Бисфенола А на лёгкие, нарушаются процессы дифферен-

цировки и репарации альвеолоцитов I типа, активируются провоспалительные про-

цессы в лёгочной ткани с индуцированием фиброза лёгких.

References

1. Peretz J., Craig Z. R., Flaws, J. A. Bisphenol A inhibits follicle growth and induces atresia in cultured mouse antral follicles independently of the genomic estrogenic pathway // *Biology of reproduction*, 2012, vol. 87(3), 63 p.
2. Pivonello C., Muscogiuri G., Nardone A. et al. Bisphenol A: an emerging threat to female fertility // *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 2020, vol. 18(1), 22 p.
3. Wang W., Hafner K.S., Flaws J.A. In utero bisphenol A exposure disrupts germ cell nest breakdown and reduces fertility with age in the mouse // *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, vol. 276(2), pp. 57-164.
4. Smith G.D. Control of oocyte nuclear and cytoplasmic maturation. In: Wolf D.P., Zelinski-Wooten M., editors. *Assisted Fertilization and Nuclear Transfer in Mammals* // Totowa: Humana Press, 2001, pp. 53-65.
5. Nebreda A.R., Ferby I. Regulation of the meiotic cell cycle in oocytes // *Curr Opin Cell Biol*, 2000 vol. 12, pp. 666-75.
6. Tunquist B.J., Maller J.L. Under arrest: Cytostatic factor (CSF)-mediated metaphase arrest in vertebrate eggs // *Genes Dev*, 2003, vol. 17, pp. 683-710.
7. Sen A., Caiazza F. Oocyte Maturation: A story of arrest and release // *Frontiers in bioscience*, 2013, vol. 5, pp. 451-477.
8. Reizel Y., Elbaz J., Dekel N. Sustained activity of the EGF receptor is an absolute requisite for LH-induced oocyte maturation and cumulus expansion // *Mol Endocrinol*, 2010, vol. 24(2), pp. 402-411.
9. Hsieh M., Lee D., Panigone S., et al. Luteinizing hormone-dependent activation of the epidermal growth factor network is essential for ovulation // *Mol Cell Biol*, 2007, vol. 27(5), pp. 1914-1924.
10. Zamah A.M., Hsieh M., Chen J., et al. Human oocyte maturation is dependent on LH-stimulated accumulation of the epidermal growth factor-like growth factor, amphiregulin // *Hum Reprod*, 2010, vol. 25(10), pp. 2569-2578.
11. Huang Y., Zhao Y., Yu Y., et al. Altered amphiregulin expression induced by diverse luteinizing hormone receptor reactivity in granulosa cells affects IVF outcomes // *Reprod Biomed Online*, 2015, vol. 30(6), pp. 593-601.
12. Gook D.A., Edgar D.H., Borg J., Martic M. Detection of zona pellucida proteins during human folliculogenesis // *Hum Reprod*, 2008, vol. 23(2), pp. 394-402. doi:10.1093/humrep/dem373.
13. Petersen C.G., Vagnini L.D., Mauri A.L., et al. Evaluation of zona pellucida birefringence intensity during in vitro maturation of oocytes from stimulated cycles // *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, vol. 9, 53 p. doi:10.1186/1477-7827-9-53.
14. Wang K, Zhao Z, Ji W. Bisphenol A induces apoptosis, oxidative stress and inflammatory response in colon and liver of mice in a mitochondria-dependent manner // *Biomed Pharmacother*, 2019, vol. 9, pp. 6-15.
15. Uzunhisarcikli M., Aslanturk A. Hepatoprotective effects of curcumin and taurine against bisphenol A-induced liver injury in rats // *Environ Sci Pollut Res*, 2019, vol. 26, pp. 37242-37253.
16. Hijazi, A., Guan, H., Cernea, M., Yang, K. Prenatal exposure to bisphenol A disrupts mouse fetal lung development // *FASEB J*, 2015, vol. 29, pp. 4968-4977.
17. Korean Statistical Information Service, Survey for Chemical Emissions in Korea (1999-2016). 2018. <http://kosis.kr/statisticsList/statisticsListIndex.do?menuId=M%5f01%5f01&vwcd=MT%5fZTITLE&parmTabId=M%5f01%5f01&parentId=Q.1;E.2;106%5f012.3;#SelectStatsBoxDiv>.
18. Lang I.A., Galloway T.S., Scarlett A., Henley W.E., Depledge M., Wallace R.B., Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults // *JAMA*, 2008, vol. 300, pp. 1303-1310. doi: 10.1001/jama.300.11.1303.
19. Hassa P.O., Hottiger M.O. The diverse biological roles of mammalian PARPS, a small but powerful family of poly-ADP-ribose polymerases // *Front. Biosci.* 2008, vol. 13, pp. 3046-3082. doi: 10.2741/2909.
20. Moon M.K., Kim M.J., Jung I.K., Koo Y.D., Ann H.Y., Lee K.J., Kim S.H., Yoon Y.C., Cho B.J., Park K.S. Bisphenol A impairs mitochondrial function in the liver at doses below the no observed adverse effect level. // *Korean Med. Sci*, 2012, vol. 27, pp. 644-652. doi: 10.3346/jkms.2012.27.6.644. 22690096
21. Contreras-Zentella M.L., Hernández-Muñoz R. Is Liver Enzyme Release Really Associated with Cell Necrosis Induced by Oxidant Stress? // *Oxid. Med. Cell Longev*, 2016 vol. 12, 149 p.

doi:10.1155/2016/3529149. 26798419

22. Tulbah S., Alabdulkarim H., Alanazi M., Parine N.R., Shaik J., Pathan A.A., Al-Amri A., Khan W., Warsy A. Polymorphisms in RAD51 and their relation with breast cancer in Saudi females // *Onco Targets Ther*, 2016, vol. 9 pp. 269-277
23. Barnes D. E. DNA damage: Air-breaks? // *Curr. Biol*, 2002, vol. 12, pp. 262-264. doi:10.1016/S0960-9822(02)00788-1
24. Xu L., Tang H., Chen D.W., El-Naggar A.K., Wei P., Sturgis E.M. Genome-wide association study identifies common genetic variants associated with salivary gland carcinoma and its subtypes // *Cancer*, 2015, vol. 121, pp. 2367-2374. doi: 10.1002/cncr.29381.
25. Zhu G., Su H., Lu L., Guo H., Chen Z., Sun Z., Song R., Wang X., Li H., Wang Z. Association of nineteen polymorphisms from seven DNA repair genes and the risk for bladder cancer in Gansu province of China // *Oncotarget*, 2016, vol. 7, pp. 31372-31383. doi:10.18632.
26. Kim J.H., Lee M.R., Hong Y.C. Modification of the association of bisphenol A with abnormal liver function by polymorphisms of oxidative stress-related genes // *Environ. Res*, 2016, vol. 147, pp. 324-330. doi:10.1016/j.envres.2016.02.026.
27. Kim J.H., Choi Y.H., Bae S., Park H.Y., Hong Y.C. eNOS gene polymorphisms modify the association of PM(10) with oxidative stress // *Toxicol. Lett*, 2012, vol. 214 pp. 263-267. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.09.006.
28. Ikeda Y., Kiyotani K., Yew P.Y., Kato T., Tamura K., Yap K.L., Nielsen S.M., Mester J.L., Eng C., Nakamura Y. Germline PARP4 mutations in patients with primary thyroid and breast cancers // *Endocr. Relat. Cancer*, 2016, vol. 23, pp. 171-179. doi:10.1530/ERC-15-0359.
29. Uzunhisarcikli, M., Aslanturk, A. Hepatoprotective effects of curcumin and taurine against bisphenol A-induced liver injury in rats // *Environmental science and pollution research international*, 2019, vol. 26, pp. 37242–37253.
30. Wang, S., Yang, Y., Luo, D., Wu, D., Liu, H., Li, M., Sun, Q., Jia, L.. Lung inflammation induced by exposure to Bisphenol-A is associated with mTOR-mediated autophagy in adolescent mice // *Chemosphere*, 2020 vol. 248, pp. 12-60.
31. He, M., Ichinose, T., Yoshida, S., Takano, H., Nishikawa, M., Shibamoto, T., Sun, G. Exposure to bisphenol A enhanced lung eosinophilia in adult male mice // *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, vol. 12, 16. p.
32. Benchaib M. Braun V., Lomage J. et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique // *Human Reproduction*, 2003, vol.18, vol. 5, pp. 1023-1028.
33. Liu C., Duan W.X., Zhang L., Xu S.C., Li R.Y., Chen C.H., He M.D., Lu Y.H., Wu H.J., Yu Z.P., Zhou Z., Bisphenol A exposure at an environmentally relevant dose induces meiotic abnormalities in adult male rats // *Cell Tissue Res*, 2014, vol. 355(1), pp. 223-232.
34. Yin L., Dai Y., Cui Z., Jiang X., Liu W., Han F., Lin A., Cao J., Liu J. The regulation of cellular apoptosis by the ROS-triggered PERK/EIF2 α /chop pathway plays a vital role in bisphenol A-induced male reproductive toxicity // *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, vol. 314, pp. 98-108.
35. Qian W.Y., Wang Y.X., Zhu J.Y., Mao C.F., Wang Q., Huan F., Cheng J., Liu Y.Q., Wang J., Xiao H. The toxic effects of Bisphenol A on the mouse spermatocyte GC-2 cell line: the role of the Ca²⁺-calmodulin-Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase. II axis // *Appl Toxicol*, 2015, vol. 35(11), pp. 1271-1277. doi: 10.1002/jat.3188.
36. Barbonetti A., Castellini C., Di Giammarco N., Santilli G., Francavilla S., Francavilla F., In vitro exposure of human spermatozoa to bisphenol A induces pro-oxidative/apoptotic mitochondrial dysfunction // *Reprod Toxicol*, 2016, vol. 66, pp. 61-67.
37. Kotwicka M., Skibinska I., Piworun N., Jendraszak M., Chmielewska M., Jedrzejczak P. Bisphenol A modifies human spermatozoa motility in vitro // *Journal of Medical Science*, 2016, vol. 85(1), pp. 39-45.
38. Ge L.C., Chen Z.J., Liu H., Zhang K.S., Su Q., Ma X.Y., Huang H.B., Zhao Z.D., Wang Y.Y., Giesy J.P., Du J., Wang H.S. Signaling related with biphasic effects of bisphenol A (BPA) on Sertoli cell proliferation: A comparative proteomic analysis // *Bba-Gen. Subjects*, 2014, vol. 9, pp. 2663-2673.
39. Hijazi, A., Guan, H., Cernea, M., Yang, K. Prenatal exposure to bisphenol A disrupts mouse fetallung development // *FASEB J*. 2015, vol. 29, pp. 4968–4977.
40. Qian W.Y., Zhu J.Y., Mao C.F., Liu J.L., Wang Y.X., Wang Q., Liu Y.Q., Gao R., Xiao H., Wang J. Involvement of CaM-CaMKII-ERK in bisphenol A-induced Sertoli cell apoptosis // *Toxicology*, 2014, vol. 3, pp. 27-34.

**Lialina A.Yu., Khmel O.S., Bondarenko M.O., Silkina Yu.V.,
Yaroshenko D.S., Kharaponova O.B., Kayukova V.D.**

**THE EFFECT OF BISPHENOL A ON THE STRUCTURE
AND FUNCTION OF INTERNAL ORGANS**

Department of Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Summary. This article represents a scientific literature analysis bisphenol A (BPA) influence data on the structure and function of internal organs, including infertility, metabolic disorders, oncogenesis, pulmonary fibrosis, and others. BPA is a xenoestrogen and has estrogen-mimetic properties disrupting the function of estrogen-dependent organs primarily. It is known, that BPA is able to influence the ovarian follicular reserve formation by changing anti-apoptotic factor Bcl-2 and pro-apoptotic factor BAX expression. Moreover, BPA has an effect on the endometrial stromal cell's proliferative activity by initiating hypomethylation of genes CpG sites, as well as by reducing the CCND2 mRNA expression. It should be noted a positive correlation between the BPA concentration and decrease of the testosterone level in rat males was established. The BPA dose-dependent effect on sperm quality is realized through the sperm apoptosis activation by Ca^{2+} /CaM/CaMKII-dependent and PERK/eIF2 α /chop-dependent signaling pathways, besides through the impact on the mitochondria membrane potential, and increasing the free Ca^{2+} intracellular concentration in sperm. BPA can influence on the thyroid gland by binding to its receptors and affecting the thyroid hormone homeostasis in vitro. It is determined, that BPA slows down the lung maturation during the prenatal period in mice; it leads to gradual fibrosis development, as well as the alveolocytes type I differentiation and repair processes disruption.

Автор для корреспонденции:

Хмель Елена Станиславовна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры патологической физиологии Днепропетровского государственного медицинского университета, Днепр, Украина

E-mail: heless1990@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1081-7474