

Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр» на тему:

**«ТОКСИЧНІСТЬ БІСФЕНОЛУ: АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ,
ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ ТА МЕТОДІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ»**

Виконав: студент денної форми навчання
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»
групи 432а Намані Юссеф

Керівник: к.б.н., доцент В.Ю. СЛЕСАРЧУК

Рецензент: к.мед.н., доцент Ю.В. КОЗЛОВА

Рекомендовано до захисту:	Захищено на засіданні ЕК
протокол засідання кафедри	протокол №3 від «16»червня 2025 р.
№ 17 від 2 червня 2025 р.	Оцінка: добре / С / 152
Завідувач кафедри	(за національною шкалою/ за шкалою
К.ф.н., доцент Антон ЛЄВИХ	ECTS/ бал)
	Голова ЕК Доцент Антон ЛЄВИХ

Дніпро – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БІСФЕНОЛІВ.....	5
1.1. Хімічна структура та класифікація бісфенолів та шляхи їх потрапляння в організм	7
1.2. Регулювання використання бісфенолів у світі	11
РОЗДІЛ 2. Токсикологічний профіль бісфенолів. Механізм токсичності бісфенолу А.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.1. Вплив на ендокринну систему	Ошибка! Закладка не определена.
2.2. Вплив на репродуктивну систему.....	22
2.3. Гепатотоксичність бісфенолу А	Ошибка! Закладка не определена.
РОЗДІЛ 3. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ДЕТОКСИКАЦІЇ ПРИ УРАЖЕННІ БІСФЕНОЛОМ А	Ошибка! Закладка не определена.
3.1. Методи виявлення бісфенолу (біомоніторинг, хроматографічні та мас-спектрометричні методи)	Ошибка! Закладка не определена.
3.2. Принципи детоксикації бісфенолу в організмі.....	Ошибка! Закладка не определена.
3.3. Терапія рослинними біоактивними сполуками при метаболічних порушеннях, викликаних бісфенолом	35
ВИСНОВКИ.....	Ошибка! Закладка не определена.
АННОТАЦІЯ.....	39
ДОДАТКИ	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	42

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

1. BPA – бісфенол А
2. BPS – бісфенол S
3. BPF – бісфенол F
4. EFSA – Європейське агентство з безпеки харчових продуктів
5. ER - естрогени
6. EDCs - ендокринні дизраптори
7. P₄₅₀ (CYP₄₅₀) –цитохром
8. ГХ – газова хроматографія
9. ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія,
10. МС - мас-спектрометрія

ВСТУП

Актуальність теми. Бісфенол А (ВРА), 2,2-біс(4-гідроксифеніл)пропан, широко використовується у виробництві полікарбонатних пластмас і епоксидних смол, що в свою чергу застосовуються у виробництві різноманітних споживчих товарів (харчові контейнери, одноразовий посуд, пляшки для води тощо). Крім того, ВРА є компонентом внутрішньої оболонки багатьох консервів для запобігання корозії. Також пластифікатор бісфенол А (ВРА) додають при виробництві пляшок для мінеральної та питної води, що робить пластикові пляшки більш міцними і прозорими. А з матеріалу пляшки бісфенол А може переходити в рідину [1].

Через широке використання бісфенолу А та продуктів, що його містять, ця сполука значно накопичується в навколишньому середовищі, забруднюючи воду, ґрунт і повітря. Через свою ксеноестрогенну активність бісфенол А класифікується як руйнівник ендокринної системи. Його наявність становить загрозу для флори та фауни, а також для здоров'я людей, оскільки вони щодня піддаються впливу цієї речовини. Бісфенол А (ВРА) може впливати на функції ендокринної системи, призводячи до порушень метаболізму, репродуктивної системи та збільшуючи ризик серцево-судинних захворювань і деяких видів раку [2]. Гарячі точки забруднення знаходяться в країнах з розвиненою електронною промисловістю, де неконтрольоване спалювання та утилізація побутових та електронних відходів сприяє викиду бісфенолу А в навколишнє середовище [3]. Проблема міграції ВРА в даний час привертає особливу увагу вчених у зв'язку з великим обсягом виробництва пластмасових упаковок і можливим негативним впливом на здоров'я людини. Тому питання вивчення рівня токсичності та впливу на організм людини є досить актуальним на сьогодні.

Мета роботи - проаналізувати токсичність бісфенолу як ксенобіотика з ендокриноруйнівною активністю, визначити основні фактори ризику його впливу на організм людини та довкілля, охарактеризувати токсичні ефекти, а також узагальнити сучасні методи виявлення, детоксикації та профілактики впливу бісфенолу. Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:

1. Дослідити основні шляхи потрапляння бісфенолу в організм людини та оцінити токсичні ефекти бісфенолу на різні системи організму (ендокринну, репродуктивну, нервову, імунну).
2. Узагальнити сучасні методи лабораторного виявлення бісфенолу в біологічних рідинах та навколишньому середовищі.
3. Розглянути можливості детоксикації організму при хронічному впливі бісфенолу.
4. Визначити профілактичні заходи щодо зменшення впливу бісфенолу як на індивідуальному, так і на суспільному рівнях.

Методи дослідження. Головним методом, який використовували при підготовці кваліфікаційної роботи, був інформаційний пошук (робота з літературою). Об'єктом дослідження були інформаційні ресурси бібліотеки та інтернету, у тому числі база даних PubMed (наукові статті, монографії, посібники). Для пошуку інформації у пошукову строку вводили ключові слова за темою дослідження та аналізували отримані літературні джерела.

Новизна та значення одержаних результатів. В роботі охарактеризовано та проведено аналіз світового досвіду оцінки токсичної дії бісфенолів на ендокринну, репродуктивну системи організму; узагальнено сучасні методи виявлення бісфенолів різними методами в біологічних рідинах; продемонстровано основні шляхи метаболізму та зазначено терапію рослинними біоактивними сполуками при метаболічних порушеннях,

викликаних бісфенолом, узагальнено основи профілактики токсичного впливу бісфенолів.

Структура роботи. Кваліфікаційна робота обсягом 47 сторінок друкованого тексту складається із 3 розділів, містить 1 таблицю та 7 рисунків, 2 додатки, список використаних джерел налічує 43 найменувань.

РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БІСФЕНОЛІВ

1.1 Хімічна структура та класифікація бісфенолів та шляхи їх потрапляння в організм

Бісфеноли — це група синтетичних органічних сполук, що мають у своїй структурі дві фенольні групи, які сполучені через центральний вуглецевий атом. Найвідомішим представником є бісфенол А (BPA), який має формулу $C_{15}H_{16}O_2$ - належить до групи похідних дифенілметану. Він був вперше синтезований у 1891 році і з 1950-х років широко використовується у виробництві полікарбонатів та епоксидних смол. Окрім BPA, виділяють інші бісфеноли, зокрема бісфенол S (BPS), бісфенол F (BPF), бісфенол AF (BPAF), які вважаються його аналогами або замінниками.

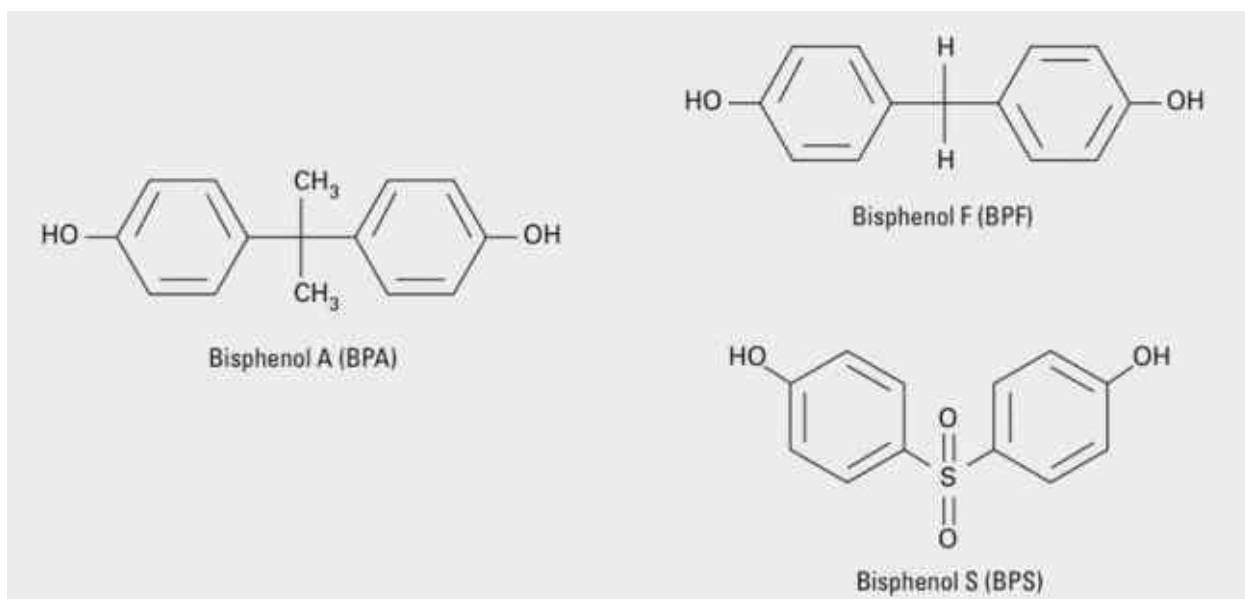


Рис.1. Хімічна структура бісфенолу А, бісфенолу S і бісфенолу F.

Бісфенол А (Bisphenol A, BPA) є важливим індустриальним компонентом, що використовується у виробництві пластмас, зокрема полікарбонатів [1-3]. BPA застосовується у виробництві саме пластмас, призначених для прямого контакту з харчовими продуктами, у виробництві іграшок, у виготовленні медичного обладнання (шприців, трубок, жіночої гігієнічної продукції тощо), стоматологічних (пломби, герметики), ортопедичних та багатьох інших виробів (термопапір касових чеків, CD, DVD, спортивний інвентар тощо). В результаті масового виробництва пластику, велика кількість BPA потрапляє в навколишнє середовище, призводячи до забруднення ґрунту та ґрунтових вод, потрапляючи зрештою до питної води. Зареєстрована концентрація бісфенолу А в ґрунті коливається від 0,01 до 1000 мкг/кг, у поверхневих водах від 0 до 56 мкг/л і в атмосфері від 0,004 до 17 нг/м³ [4]. Хоча бісфенол А має відносно короткий період напіврозпаду (приблизно 4,5 дня), іноді він може розкладатися до 38 днів. На процес розпаду впливають такі фактори, як температура, склад води, рівень рН, мікробіота та концентрація BPA [5]. Дослідження характеру розповсюдження BPA показали високий вміст BPA в воді найбільших річок: Індії - 1,95·мкг/л⁻¹, Єгипту - 85,5·мкг/л⁻¹ та Китаю - 44,65 мкг/л⁻¹. Масштабним біомедичним дослідженням вчених спеціалізованої лікарні Rigshospitalet (Копенгаген, Данія) доведено, що понад 70 % загальної популяції чоловіків Данії мали бісфенол А в сечі і, відповідно, знаходилися під його постійним впливом.

Основними шляхами проникнення в організм є пероральний, але також можливі трансдермальний та інгаляційний шляхи (зокрема, обробка термочеків голими руками чи вдихання часток у повітрі (в умовах виробництва) (рис. 2).

Крайнє небезпечним є потрапляння бісфенолів у організм дітей (особливо немовлята), вагітних жінок (бо в період вагітності мають підвищену

чутливість до гормоноподібної дії ВРА) та осіб із порушеним метаболізмом, оскільки їхні детоксикаційні механізми є менш ефективними (рис. 2).

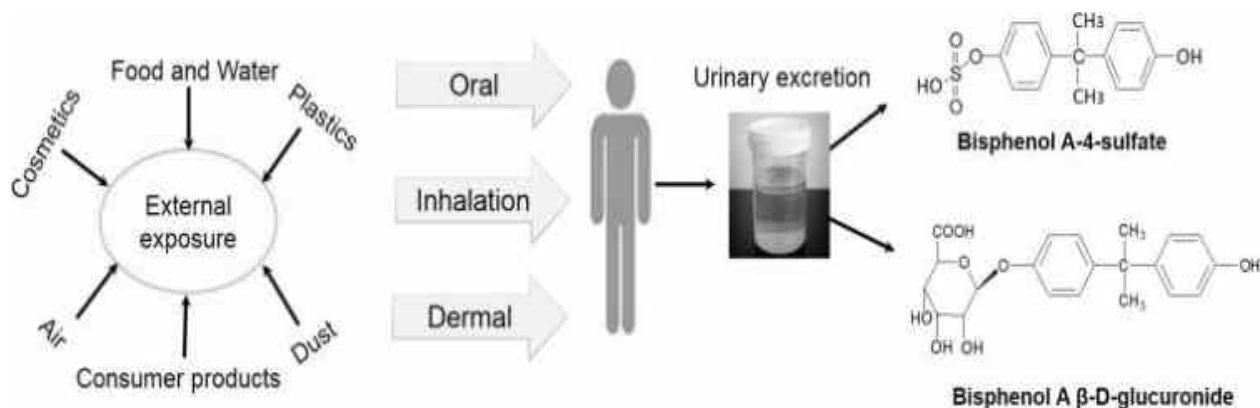


Рис. 2. Схематичне зображення шляхів впливу, виведення та метаболітів бісфенолу А (БФА) в організмі людини

(взято зі сайту <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10354593/>)

Серед основних чинників ризику токсичної дії бісфенолу варто виділити дозу та тривалість експозиції (навіть низькі дози при тривалому впливі здатні викликати хронічні порушення. Також це генетична схильність: поліморфізми генів, що кодують ферменти детоксикації (наприклад, GST, CYP), можуть впливати на індивідуальну сприйнятливність. І умови проживання та праці: мешканці промислових регіонів або працівники підприємств, де використовують полімери, мають підвищений ризик впливу токсичної дії [6].

Хімічна структура бісфенолів обумовлює їхню здатність імітувати естрогени, що лежить в основі багатьох токсичних ефектів, особливо пов'язаних з ендокринною системою [7]. За даними Європейського органу безпеки харчових продуктів (EFSA) ВРА є ксеноестрогеном і має естрогеноміметичні властивості, порушуючи, перш за все, функцію естрогензалежних органів. Було встановлено, що завдяки своїй структурі фенольної бісфенол А може взаємодіяти з багатьма рецепторами гормонів, такими як рецептори естрогенів (ER), андрогенів, рецептори тиреоїдних гормонів. Найбільш виразні його ефекти пов'язані із взаємодією з ER-α та ER-

β, діючи як агоніст або антагоніст залежно від типу естрогенового рецептора. Вплив бісфенолу А на людину відбувається після міграції бісфенолу А з вищезгаданих пластикових продуктів та пристроїв у навколишнє середовище, включаючи їжу; цей тип міграції є основним шляхом впливу. Протягом кількох років Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (EFSA) оцінювало та оновлювало інформацію про вплив бісфенолу А на здоров'я людини, включаючи зниження фертильності, підвищений ризик раку та розвиток метаболічних і серцево-судинних захворювань. Нещодавно EFSA встановив нове допустиме добове значення споживання на основі спостережуваних імунологічних ефектів впливу ВРА та визначив імунну систему як найбільш чутливу до впливу ВРА. Щоб зменшити ці ризики для здоров'я, використання та виробництво ВРА було обмежено. Проте ВРА був замінений кількома аналогами бісфенолу, такими як бісфенол S (BPS) і бісфенол F (BPF); їх токсикологічні ефекти можна порівняти з ефектами ВРА, і вони нещодавно були виявлені в навколишньому середовищі, в продуктах харчування і навіть у людей. Завдяки швидкому розширенню використання аналогів бісфенолу все більше уваги приділяється їх токсичності та впливу на навколишнє середовище [8].

ВРА, з його двома бензольними кільцями та двома (4,4')-ОН замісниками, має високу спорідненість зв'язування з різними рецепторами клітинної поверхні, такими як рецептори естрогену, андрогену, мембрани та епідермального фактора росту [9, 10]. Це зв'язування порушує ендокринну систему, змінюючи геномні та негеномні сигнальні шляхи в різних типах клітин. Повідомлялося, що ВРА викликає широкий спектр побічних ефектів, таких як рак, ожиріння, діабет, мутагенез, репродуктивна токсичність, імунна токсичність, ембріотоксичність, а також трансгенераційні ефекти у тварин і людей.

Таким чином, ВРА та його аналоги відіграють значну роль у патогенезі ряду розладів, включаючи безпліддя, передчасне статеве дозрівання та деякі

метаболічні розлади, зокрема синдром полікістозних яєчників. Враховуючи його поширеність і, можливо, кумулятивний ефект, механізми впливу ВРА на структуру та функціонування внутрішніх органів вимагають особливого вивчення, що, без сумніву, виводить цей науковий напрямок у розряд своєчасних та актуальних [7].

1.2. Регулювання використання бісфенолів у світі та в Україні

Вплив хімічних речовин, пов'язаних із пластиком відбувається протягом усього життя людини, починаючи від зачаття, і ці хімічні речовини постійно виявляються у біозразках людини під час вагітності, при народженні, у дітей та дорослих. Існує понад 16 000 хімічних речовин, пов'язаних з пластиком, 6300 з яких мають високий потенціал впливу, у тому числі 1500, як відомо, вимиваються з пластику. 66 % цих речовин не мають доступних даних про небезпеку. А з тих, що мають, більше ніж 4200 вже відомі як небезпечні для здоров'я людини [11]. Бісфеноли – є відомими такими токсикантами. Важливо розуміти ризики такого надто широкого використання цих речовин на тлі зростаючого інтересу до розуміння екологічних ризиків, пов'язаних із забрудненням навколишнього середовища, викликаним ВРА та його аналогами. ВРА було виявлено в різних середовищах довкілля та тканинах організмів.

Через відомі токсичні ефекти бісфенол А (ВРА) підлягає жорсткому регулюванню у багатьох країнах.

Європейська Комісія та Агентство охорони навколишнього середовища США (ЕРА) визначили хімічні сполуки, що можуть втручатися в гормональну систему, негативно впливати на сперматогенез, порушувати процеси розвитку та розмноження людини, як ендокринні руйнівники. Бісфенол А на рівні ЄС включено до списку речовин, визнаних як ендокринні руйнівники [7].

Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (EFSA), беручи до уваги наукові дослідження, які доводять широке розповсюдження і негативний вплив бісфенолу А на здоров'я людей, визначило та неодноразово знижувало показник допустимого добового споживання TDI для бісфенолу А. Так, у 2015 році EFSA змінила TDI для бісфенолу А з 50 to 4 мкг/кг/доба, а в грудні 2021 року експертна група Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA) з матеріалів, ферментів і технологічних допоміжних речовин (CER Panel) оголосила про результати своєї оцінки ризиків для здоров'я людини від дії ВРА. Після аналізу наукових звітів EFSA дійшла висновку, що бісфенол А має негативний вплив на людину у менших дозах ніж вважалось раніше і прийняла рішення знову понизити показник допустимої добової дози (TDI) для ВРА з 4 до 0,00004 мкг/кг/доба.

Таким чином, Європейський Союз обмежив використання ВРА в дитячих пляшечках з 2011 року, а згодом розширив заборону на пакування продуктів для дітей. А з січня 2025 року Європейська комісія заборонила використання бісфенолу А (ВРА) у матеріалах, що контактують з харчовими продуктами, а також заборона охоплюватиме окрім харчової, такі галузі як фармацевтичну, медичну [12]. Речовина, яка використовується у виробництві пластмас і смол, визнана потенційно шкідливою для здоров'я. Заборона означає, що ВРА буде заборонено використовувати у продуктах, які контактують з харчовими продуктами, таких як покриття металевих банок, пластикових пляшок для напоїв, диспенсерів для води та кухонному посуді. Також було враховано останній висновок Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA). Воно дійшло висновку, що ВРА має потенційно шкідливий вплив на імунну систему. Запропонованій забороні також передували публічні консультації та широкі обговорення з державами-членами ЄС. Для більшості продуктів буде оголошено 18-місячний період поетапного виведення з обігу, щоб дозволити промисловості адаптуватися до

нових правил. Заборона також поширюється на інші бісфеноли, які можуть бути шкідливими для репродуктивної та ендокринної систем.

Заборона та ВРА є частиною більш широкої стратегії щодо зменшення використання небезпечних хімічних речовин у повсякденному житті та захисту здоров'я громадян.

У США ВРА з аналогами частково обмежений організацією FDA для виробництва тари для немовлят, однак у загальному використанні не заборонений.

В Україні поступово впроваджуються обмеження на використання бісфенолу А. Ці заходи спрямовані на захист здоров'я населення та довкілля, а також на гармонізацію законодавства з європейськими стандартами. В Україні регулювання також здійснюється на підставі санітарних норм та технічних регламентів щодо матеріалів, що контактують з харчовими продуктами. Зокрема, Міністерство аграрної політики та продовольства України видало наказ № 1743 від 2 жовтня 2023 року, який встановлює вимоги до матеріалів і предметів, що контактують з харчовими продуктами. Цей документ зобов'язує операторів ринку надавати інформацію про речовини, які входять до складу компонентів, щодо яких діють обмеження, та підтвердження того, що матеріали відповідають встановленим межах міграції. [13]. Крім того, Україна розробила Технічний регламент щодо безпечності хімічної продукції, який ґрунтується на принципах Регламенту (ЄС) № 1907/2006 (REACH). Цей регламент встановлює вимоги до хімічної продукції, яка імпортується, надається на ринку або виробляється на території України, з метою забезпечення хімічної безпеки під час виробництва, надання на ринку та використання хімічних речовин. Таким чином, Україна поступово впроваджує обмеження на використання бісфенолу А, орієнтуючись на європейські стандарти, з метою забезпечення безпеки споживачів та охорони навколишнього середовища.

Проте реальна ефективність контролю за обігом бісфенолів залишається обмеженою, зважаючи на відсутність централізованого моніторингу. Низка країн активно впроваджує політику заміщення ВРА на альтернативні сполуки, однак наразі немає єдиної позиції щодо їхньої безпечності. Деякі дослідження вже свідчать, що BPS та BPF можуть мати аналогічні або навіть сильніші естрогеноподібні властивості. Тож загальними рекомендаціями для споживачів можуть бути: уникання використання пластикових виробів, особливо для гарячих напоїв або їжі, якщо вони не мають маркування "BPA-free"; віддавати перевагу альтернативним матеріалам, таким як скло, кераміка або нержавіюча сталь; перевіряти маркування на пластикових виробах: цифра "7" або аббревіатура "PC" може вказувати на наявність бісфенолу А.

РОЗДІЛ 2. ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ БІСФЕНОЛІВ. МЕХАНІЗМ ТОКСИЧНОСТІ БІСФЕНОЛУ А

2.1. Вплив на ендокринну систему.

Вплив ВРА на щитовидну залозу. Бісфеноли, зокрема бісфенол А (ВРА), є ендокринними дизрупторами, що мають здатність впливати на функціонування щитоподібної залози. Щитоподібна залоза є критично важливою для регуляції обміну речовин, розвитку центральної нервової системи та репродуктивної функції.

Пластифікатори, в частості бісфенол А може взаємодіяти з щитовидною залозою різними шляхами, зв'язуючись з рецептором щитовидної залози (TR) та впливаючи на гомеостаз гормонів щитовидної залози *in vitro*, а також можуть безпосередньо впливати на рецептори гормонів щитовидної залози (TR) і їх транскрипційну активність на кількох рівнях, що змушує їх підозрювати у розвитку підвищення ризику раку щитовидної залози [14, 15].

ВРА може перешкоджати дії гормонів щитовидної залози [16]. Недавнє епідеміологічне дослідження на людях повідомило про зворотне співвідношення між концентрацією бісфенолу А в сечі матері та загальним Т4 у сироватці крові матері під час вагітності [16]. Зв'язок був сильнішим, коли ВРА в сечі матері та загальний Т4 у сироватці вимірювали ближче одне до одного, що свідчить про тимчасовий ефект ВРА, а також при вимірюванні в третьому триместрі вагітності [16]. Вони також повідомили про зворотну кореляцію між ВРА матері та ТТГ новонародженого.

Передбачається, що ВРА може впливати на гормони щитовидної залози на рівні транскрипції, а також шляхом інгібування активності рекомбінантної тироїдпероксидази, блокування рецепторів трийодтироніну з інгібуванням ТЗ відповіді та зв'язування транспортного білка транстиретину [17]. Недавні дослідження показали, що ВРА має негативну кореляцію з рівнями Т4 в кількох великих популяційних дослідженнях [15, 18]. Його дія може бути пов'язана з його зв'язуванням з тироксинзв'язуючим глобуліном (TBG) і транстиретином (TTR) з інтерференцією з THRs і, крім того, з підвищеною експресією гена *Dio1* і *Ugt1a1*, і, отже, з посиленням катаболізму ТН. Відомо, що ВРА стимулює протоонкогенний рецептор естрогену (mER) і активує ядерний фактор κB (NF- κB), фактор транскрипції, який бере участь у розвитку раку щитовидної залози. Тим не менш, дослідження, що вивчають зв'язок із раком щитовидної залози, обмежені і потребують подальшого поглибленого вивчення. За даними літератури [19], зв'язок між рівнем ВРА у рідинах організму та наявністю вузлів та пухлинних трансформацій стає все більш очевидним. Так, у кількох дослідженнях згадується про високу концентрацію ВРА у сечі у пацієнтів із вузлами або пухлиною щитовидної залози порівняно з контролем. Крім того, кілька досліджень [7, 19, 20] продемонстрували взаємозв'язок між високою концентрацією ВРА в організмі пацієнтів із вузловим зобом та папілярною карциномою щитовидної залози. Морфологічні зміни в щитовидній залозі, викликані дією ВРА, характеризуються вакуолізацією колоїду, появою мікрофолікулів, розширенням судинного русла, гіперплазією тироцитів, посиленням колагеноутворення в міжфолікулярних стромальних ділянках, посиленням апоптозу тироцитів Bcl2.

Таким чином, основні механізми впливу ВРА на щитоподібну залозу (рис. 3.):

- ВРА пригнічують активність ферментів, необхідних для йодування тирозину у складі тиреоглобуліну — ключового кроку в біосинтезі тиреоїдних гормонів.

- Бісфенол А може діяти як **агоніст або антагоніст** тиреоїдних гормональних рецепторів (це порушує нормальну активацію транскрипційних процесів у клітинах, що залежать від тиреоїдних гормонів)
- Бісфеноли мають здатність зв'язуватися з транспортними білками (транстиретином — TTR) замість тироксину (T4), знижуючи доступність гормонів для органів-мішеней.
- ВРА можуть спричиняти утворення надлишкової кількості вільних радикалів, що призводить до ушкодження клітин щитоподібної залози та стимуляції апоптозу.



Рис. 3. Схема процесу впливу бісфенолів на щитоподібну залозу

Стосовно впливу агентів ВРА на підшлункову залозу. Аналіз літературних даних виявив дослідження, які продемонстрували, що зв'язок між рівнями ВРА в сечі та цукровим діабетом 2 типу може бути біологічно доцільним. Наприклад, було показано, що ВРА, агоніст естрогену, який діє як ендокринний гормональний руйнівник, бере участь у кількох механізмах розвитку діабету, включаючи гомеостаз глюкози, ожиріння, інсулінорезистентність, дисфункцію бета-клітин, запалення та оксидативний стрес [21] (рис. 4). Зв'язування ВРА з рецепторами естрогену у концентраціях на рівні фізіологічного діапазону може порушити роботу острівців Лангерганса панкреатичної залози, що відповідальна за метаболізм глюкози. Зв'язування ВРА з клітинами панкреатичних острівців може викликати порушення секреції інсуліну або глюкагону, що призводить до інсулінорезистентного стану. У дослідженнях на тваринах дорослі миші, які зазнали впливу низьких доз ВРА, демонстрували як гіперінсулінемію, так і інсулінорезистентність, що пов'язані з дисфункцією бета-клітин підшлункової залози [21]. ВРА також може діяти на периферичні інсуліночутливі тканини, такі як м'язи, печінка та жирова тканина [21]. Кілька досліджень *in vivo* показали, що у мишей, які зазнали впливу ВРА, спостерігалось зниження рівня адипонектину в крові, а також порушення регуляції інсулінової сигналізації в скелетних м'язах і печінці. У мишей також спостерігалось підвищення рівня прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 та фактори некрозу пухлини, що сприяють розвитку інсулінорезистентності. Крім того, ВРА має обезогенний ефект, що призводить до розвитку ожиріння та метаболічних порушень. Вівці, які зазнали впливу ВРА протягом пренатального періоду, набирали надмірну вагу, збільшували масу адипоцитів та розвивали інсулінорезистентність [21].



Рис. 4. Схема вплив бісфенолів на підшлункову залозу

Таким чином, бісфеноли, мають токсичний вплив на підшлункову залозу, порушуючи секрецію інсуліну (гіперсекреція, розвиток інсулінорезистентності, виснаження β -клітин підшлункової залози), викликаючи оксидативний стрес (утворення вільних радикалів призводить до посилення процесів перекисного окислення ліпідів та білків, мембран, викликаючи запалення та запускаючи апоптоз β -клітин) і підвищуючи ризик метаболічних порушень (Зміни в експресії генів, пов'язаних з глюкозним та ліпідним обміном). Ці ефекти особливо небезпечні при хронічному впливі та вразливих періодах (дитинство, вагітність).

Вплив на наднирникові залози. Наднирники — це складний ендокринний орган, який виробляє як стероїдні гормони (глюкокортикоїди, мінералокортикоїди та андрогени), так і гормони, що походять від амінокислот (адреналін та норадреналін). Порушення функції надниркових залоз може призвести як до недостатності, так і до надмірного вироблення гормонів, що викликає хворобу Аддісона (первинний гіпоадrenalізм), синдром Кушинга (гіперкортицизм), хворобу Кронна (первинний гіперальдостеронізм), а також до надлишку андрогенів надниркових залоз, що може відігравати певну роль у гірсутизмі та безплідді у жінок. Що стосується мозкової речовини надниркових залоз, то ураження, що секретує катехоламіни

(феохромоцитома), може спричинити серйозні ознаки та симптоми через посилену симпатичну активність. Вченими доведено [15], що наднирники найчастіше є місцем ендокринних уражень, оскільки вони особливо чутливі до токсичного впливу через те, що мають високу васкуляризацію, і це багате кровопостачання сприяє доставці токсинів та метаболічних субстратів, а також ефективному видаленню стероїдних продуктів. Також цей орган має високий вміст ферментів родини СYP, які мають потенціал для біоактивації токсинів, що можуть спричинити значну шкоду залозі. Зокрема, СYP добре відомі як біокаталізатори для трансформації різноманітних забруднювачів, особливо таких як ВРА. Оскільки ВРА є ендокринним дизруптором, він порушує гормональний гомеостаз, у тому числі функцію кори та мозкової речовини наднирників. На тваринних моделях (щурі, миші) вченими [15] показано зміни в рівнях глюкокортикоїдів та морфологічну перебудову тканин наднирників під впливом ВРА. У людей виявлено кореляцію між рівнем ВРА в сечі та змінами у гормональному профілі, зокрема зниженим дігідроепіандростерон (DHEA – попередник естрогенів та андрогенів) та підвищеним кортизолом (рис. 5).

Таким чином, основні прояви токсичності ВРА наступні:

1. Порушення стероїдогенезу (вироблення гормонів кортизолу, альдостерону та андрогенів);
2. Зміна регуляції через гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь (ГГН-вісь): порушує взаємозв'язок між гіпоталамусом, гіпофізом і наднирниками, що викликає дисрегуляцію відповіді на стрес;
3. Окислювальний стрес і запалення в тканинах наднирників;
4. Порушення розвитку наднирників внутрішньоутробний вплив ВРА може змінювати морфологію і функціональність наднирників у потомства).

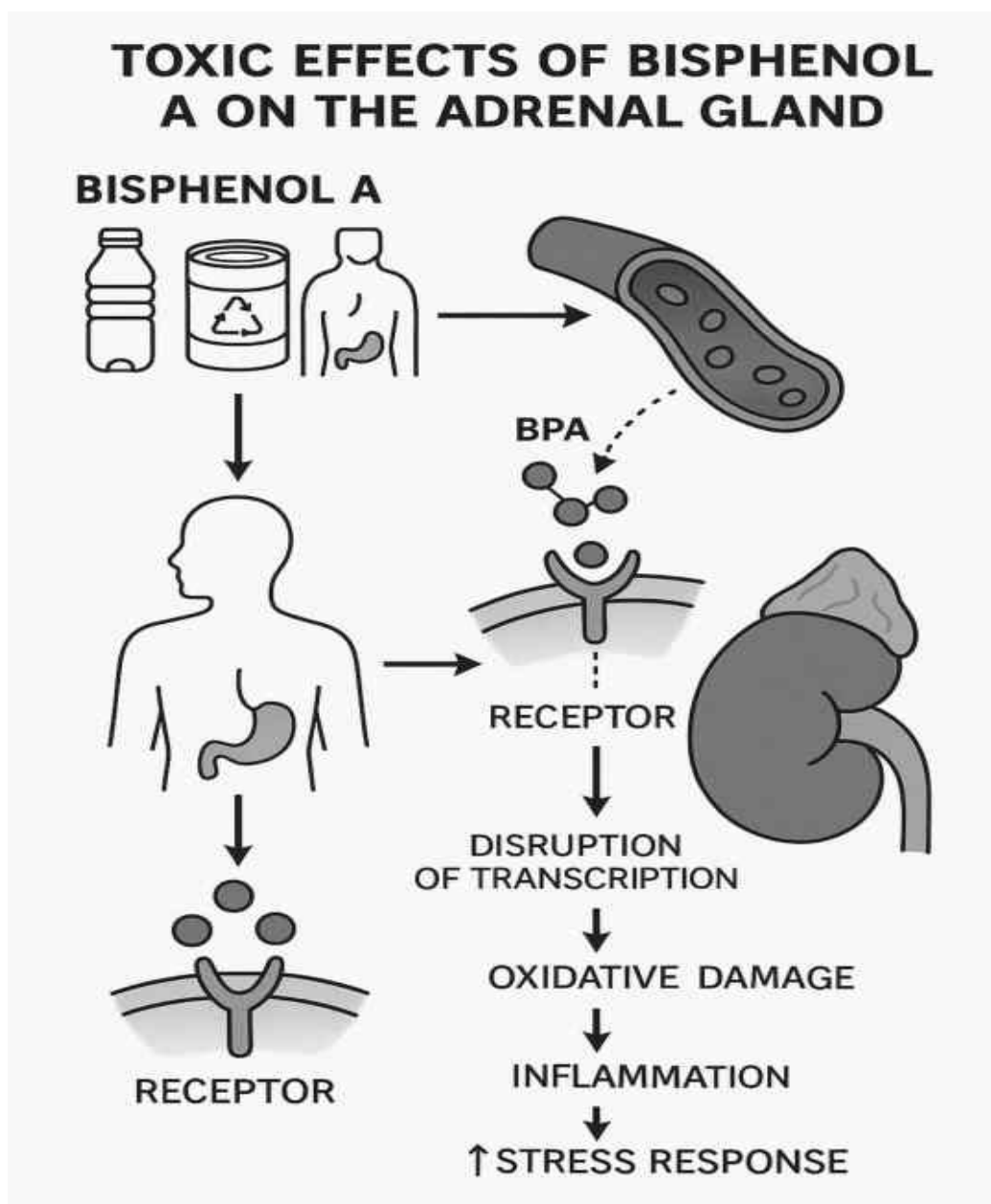


Рис. 5. Схема токсичного впливу на надниркові залози

Бісфеноли чинять небезпечно токсичний вплив на наднирникові залози, порушуючи як вироблення гормонів, так і їх регуляцію. Це має системні наслідки — від порушення адаптації до стресу до метаболічних і репродуктивних проблем.

2.2. Вплив на репродуктивну систему

Безпліддя є глобальною проблемою здоров'я близько 50-100 млн людей [8, 22-24]. Демографічна ситуація в Україні щороку стає дедалі гіршою - через військові дії, вплив соціальних та політичних факторів. Тому для сучасної України проблема безпліддя набула виняткового значення. Терміном безпліддя визначається нездатність сексуально активної пари досягти вагітності протягом 12 місяців [22]. Велика частина статевих захворювань зумовлена токсичним впливом хімічних речовин. Сюди можна віднести й досліджуваним нами ВРА, який відносять до ендокринних дизрапторів (EDCs) - препарати, яким властива вибіркова негативна дія на ендокринну систему. В науковій літературі обговорюються можливі причини чоловічого безпліддя спричиненого негативним впливом ендокринних дизрапторів на процеси сперматогенезу [25]. Дослідним шляхом доведено патологічний вплив EDCs, на ендокринну систему під час пренатального і раннього постнатального розвитку часто з незворотніми наслідками. Так, наприклад, у дослідженні Liao С. було проаналізовано 315 зразків сечі, взятих у населення: США, Китаю, Індії, Японії, Кореї, Кувейту, Малайзії та В'єтнаму, зразки проаналізували на наявність загальних концентрацій бісфенолу (вільний плюс кон'югований) методом рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (HPLC-MS/MS). Досліджуваний EDCs було виявлено у 81 % проаналізованих зразків сечі в концентраціях 0,02-21,00· нг/мл, в середньому 0,168 нг/мл [26]. Доведено, що шляхом функціональної модифікації генів ВРА впливає на диференціювання сперматогенних клітин. У ряді досліджень показано погіршення якості еякуляту у чоловіків, які мали, як правило, тривалий контакт з ВРА. Механізми впливу ВРА на репродуктивну систему чоловіків, на даний момент, є недостатньо зрозумілими [22, 23, 27].

Аналіз літературних джерел показує, що репродуктивна система є однією з основних мішеней токсичного впливу бісфенолу А. Ця хімічна сполука має естрогеноподібну дію, модифікує метилювання ДНК і негативно впливає на ферментативну активність організму, що призводить до дисметаболічних розладів, порушення сперматогенезу та може викликати зниження фертильності [22-27].

Патогенетичні механізми впливу ВРА на чоловічу репродуктивну систему

Патогенетична дія ВРА обумовлена естрогеноподібними властивостями цієї хімічної речовини завдяки характерній поліциклічній фенольній структурі, аналогічній естрадіолу [8, 23, 28]. Дослідним шляхом доведено, що ВРА є ендокринним руйнівником, здатним активувати естроген-чутливий репортер люциферази аналогічно 17β -естрадіолу та змінювати концентрацію гормону впливати на його метаболізм [29]. В ряді наукових досліджень були з'ясовані патологічні наслідки впливу ВРА на репродуктивну систему людини через гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну вісь [22, 30] та висунуто припущення, що ВРА має як короткостроковий, так і довгостроковий негативний вплив на чоловіків. Дослідним шляхом виявлено, що сполука шляхом функціональної модифікації генів бере участь в диференціюванні сперматогенних клітин [22]. У зареєстрованій великій кількості досліджень вплив ВРА на чоловіків зазвичай знижував кількість сперматозоїдів, їх рухливості, викликав порушення нормальної морфології сперматозоїдів, ушкоджуючи їх ДНК, яскраво демонструючи прояви дисфункції сперматогенезу в цілому. Цей негативний вплив полютанта проявлявся в досить широкому діапазоні застосованих доз препарату [30, 31]. Хочеться зацентувати увагу, що організм чоловіків виявився особливо чутливим до дії бісфенолу А в пренатальний період розвитку плоду при потраплянні до організму матері під час вагітності та лактації. Дія ВРА була пролонгованою: відзначалося зниження рівня внутрішньотестикулярного і циркулюючого тестостерону у чоловічому організмі в репродуктивному віці. У чоловіків такий

естрогеноподібний вплив викликає порушення механізмів зворотного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, призводячи до зниження секреції гіпофізом гонадотропінів та уповільнення і деструкцію процесів сперматогенезу [22]. ВРА також може проявляти антиандрогенну активність, зменшуючи експресію рецептора андрогену в сім'яниках та втручатись в передачу сигналів рецептора андрогену (AR) [22]. Не викликає сумнів системна негативна дія бісфенолу А на біосинтез і активність тестостерону, особливо в період статевого дозрівання, що негативно впливає на сперматогенез в дорослому віці. Іспанські дослідники, що вивчали вплив ВРА на рівень загального тестостерону, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону та кортизолу отримали результати, які підтверджують патологічну дію ВРА на гормональний статус хлопчиків в віці 9-11 років та негативні зміни в роботі їх ендокринної системи [32].

Ряд авторів на основі як експериментальних, так і епідеміологічних даних класифікували ВРА, як тестикулярний токсикант, що негативно впливає на репродуктивну систему. В комплексних дослідженнях було визначено роль EDCs, як ймовірний етіологічних чинників безпліддя [22-27].

Jaе Kwan Kim з колегам, на експериментальних моделях дослідження EDCs речовин, досліджував вплив різних доз бісфенолу А на ріст та розвиток щурів. Отримані дані продемонстрували порушення біосинтезу стероїдних гормонів у щурів під дією ВРА. Дослідники відзначають дозозалежний характер негативного впливу бісфенолу А, Moreman J. з колегами, на прикладі тваринних моделей, довів, що ВРА сприяє тератогенезу і негативно впливає на морфологію сім'яників.

Дослідження впливу ВРА на репродуктивну функцію мишей також показали негативні зміни в морфології сім'яників: зміна розмірів сім'яних каналців і епітелію. Також зазначено, що ВРА порушував стадії сперматогенезу. В дослідженнях Benjamin Tan спостерігали вплив бісфенолу

А на статевий розвиток молодих самців щурів, яким на протязі 30 діб перорально вводили 100 мг/кг маси тіла ВРА. Було виявлено, що у більшості піддослідних тварин бісфенол А викликав деструкцію сім'яників, затримку настання статевого дозрівання, порівняно з контрольною групою, а також порушення процесів сперматогенезу [33]. ВРА може перешкоджати сперматогенезу та зменшувати кількість сперматозоїдів у сім'яниках щурів, знижувати рівень тестостерону у плазмі крові та справляти патологічний вплив на репродуктивну здатність самців мишей [34]. Іншими дослідженнями було доведено, що зниження частоти вагітності і збільшення частоти резорбцій у інтактних самок гризунів були пов'язані з негативним впливом малих доз ВРА на дорослих самців, тобто погіршенням якості сперми.

Клінічні дослідження доводять, що ендокринно-активні речовини є серйозною проблемою для громадського здоров'я. Gupta С. (США) вивчав вплив бісфенолу А на репродуктивну функцію чоловіків. Отримані дані показали, що під дією ВРА збільшувався розмір передміхурової залози та зменшувались придатки сім'яників, разом з тим дослідник не виявив статистично значущих змін ваги сім'яників. Експериментальним шляхом довели, що ВРА сприяє росту простати та підвищує активність зв'язування андрогенів з рецепторами. Крім цього, результати досліджень *in vivo* показали, що ВРА негативно впливає на розвиток репродуктивних органів в пренатальний період [22].

Фолікулогенез є найбільш чутливим процесом розвитку жіночої репродуктивної системи. Одним з його етапів є апоптоз ооцитів-1 у первинних скупченнях (гніздах), що забезпечується дією естрогенів через ER- β і регульований факторами Bcl-2, p53, BAX, Bcl-XL, каспазою 2 [35]. ВРА здатний збільшувати експресію антиапоптотичного фактора Bcl-2 і знижувати експресію проапоптотичного фактора BAX, що може суттєво впливати на формування фолікулярного резерву.

В ряді робіт відзначається про вплив ВРА на ендометрій. Активна форма ВРА проявляє свою ендокринну активність, імітуючи не тільки естрогени, але й інші гормони, включаючи андрогени, такі як тестостерон та дигідротестостерон. ВРА здатний викликати гіпометилування CpG-сайтів, присутніх в регуляторних областях багатьох ендометріальних генів стромальних клітин [36], що може бути причиною довгострокових змін експресії гена. Це у майбутньому призведе до стимуляції розвитку ендометріозу. Також є дані про стимуляцію васкулогенезу в ендометрії під впливом ВРА шляхом посилення експресії VEGFD, а також ангіогенезу через стимулювання синтезу VEGFB та VEGFC, порушуючи циклічність функціонування ендометрію, а також процеси децидуалізації та імплантації [37]. ВРА здатний впливати на проліферативну здатність клітин строми ендометрію.

Таким чином, в літературних джерелах знайдено підтвердження наступним даним: експозиція ВРА порушує процес фолікулогенезу в яєчниках експериментальних тварин у зв'язку з його впливом на апоптоз ооцитів-1 та активність процесу руйнування зародкових статевих клітин у зародкових гніздах; Вплив ВРА на слизову оболонку матки може стимулювати розвиток ендометріозу, змінювати нормальний васкулогенез в ендометрії, знижувати процес імплантації ембріона. А негативний вплив ВРА на чоловічу репродуктивну систему виявляється у посиленні апоптозу сперматозоїдів, індукції змін їх геному через збільшення геномних мутацій та порушення епігенетичних механізмів, порушення ендокринної функції сім'яників та простати з ризиком онкотрансформації клітин.

Схема токсичного впливу на репродуктивну систему людини представлена додатку 1.

Враховуючи поширеність ксеноестрогену та недослідженість механізмів впливу ВРА на структуру і функціонування органів

репродуктивної системи виникає необхідність в подальших розгорнутих дослідженнях.

2.3. Гепатотоксичність ВРА

Вплив ВРА на печінку. Ряд вчених проводили дослідження, що стосуються вивчення механізмів впливу ВРА на структуру та функціонування печінки: було доведено, що він індукує в гепатоцитах окислювальний стрес, запальну реакцію, апоптоз та дисфункцію мітохондрій [7]. Дослідження структури та функціональних систем печінки щурів, яким вводився ВРА у високій дозі, вказало на те, що він суттєво підвищував рівень такого продукту перекисного окислення ліпідів як малоновтй діальдегід, знижуючи паралельно активність антиоксидантних ферментів каталази, загальної глутатіон-S-трансферази, загальної глутатіонпероксидази та загальної супероксиддисмутази. Морфологічні дослідження показали, що на мікроскопічному рівні спостерігалось розширення синусоїдних капілярів часточок, запальна лейкоцитарна інфільтрація, застійні явища та зони некрозу. Додатковим аргументом на користь наявності ефектів дії ВРА на структурно-функціональні характеристики печінки стали результати вивчення його впливу на метаболізм жирних кислот та глюкози, а також протеосинтезу в гепатоцитах. Було зафіксовано збільшення рівня гамма-глобуліну, зниження рівня лужної фосфатази, аспартатамінотрансферази та сироваткового білка β_2 , що викликало втрату ваги у експериментальних тварин, яким вводили ВРА [7]. Описані порушення метаболічних процесів пов'язані насамперед із окислювальним стресом, посиленням процесів перекисного окислення мембран клітин та мембран мітохондрій. Слід, однак, помітити суперечливість даних літератури щодо дозування та тривалості впливу ВРА, що викликають

вищезазначені патологічні порушення, що свідчить про необхідність продовжувати дослідження в цьому напрямку.

Сучасні дані свідчать про те, що склад кишкових мікробів відіграє важливу роль у підтримці здоров'я тварин, а дисбаланс мікробної спільноти може спричиняти схильність до певних захворювань. Кишкова мікробіота відіграє певну роль у порушеннях обміну речовин та бере участь у регуляції гормонального рівня, естрального циклу та репродуктивних функцій (див. додаток 2). Вивчення літературних джерел показало, що кишкові мікроби можуть брати участь у циклі естрогенів та андрогенів і впливати на рівень статевих стероїдних гормонів, а також на вироблення андрогенів з глюкокортикоїдів [38]. Автори припускають, що ВРА може збільшувати проникність кишкового бар'єру, змінюючи кишковий мікробіом. Ця патологічна зміна може збільшити ймовірність потрапляння бактеріальних патогенів у системний кровотік, що може вплинути на секрецію гормонів в організмі і таким чином спричинити порушення. Вченими [38] встановлено, що споживання ВРА з їжею призводить до зменшення видового різноманіття в кишковому мікробіомі, сприяє росту протеобактерій, індукує ріст *Helicobacteraceae*, але зменшило популяцію клостридій в мікробіомі.

Таким чином, полютант ВРА зумовлює пошкодження репродуктивних органів, щитоподібної залози та мозкових тканин, особливо на ранніх етапах розвитку тварин та людини. Відомо, що молекулярна основа руйнівної дії бісфенолу А полягає у зниженні активності антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза (SOD), каталаза та глутатіонпероксидаза (GSH-Px), а також у стимулюванні пероксидного окислення ліпідів і накопиченні активних форм кисню (АФК), що негативно впливає на антиоксидантну систему і погіршує функціонування мітохондрій [8]. Це спричиняє порушення функціонування репродуктивної, метаболічної та імунної систем, а також процеси нейророзвитку.

РОЗДІЛ 3. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ДЕТОКСИКАЦІЇ ПРИ УРАЖЕННІ БІСФЕНОЛОМ А

3.1. Методи виявлення бісфенолу (біомоніторинг, хроматографічні та мас-спектрометричні методи)

Виявлення сполук аналогів бісфенолу в організмі людини зазвичай спирається на різні методи хімічного аналізу. Серед найпоширеніших методів є газова хроматографія (ГХ), вискоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), мас-спектрометрія (МС) та рідинна хроматографія-тандемна мас-спектрометрія (РХ-МС/МС) [39, 40]. Крім того, для цієї мети також використовуються (ІФА). Ці аналітичні методи дозволяють точно ідентифікувати та кількісно визначати аналоги бісфенолу, присутні в біологічних зразках. Зразки, що використовуються для хімічного аналізу бісфенолів в організмі людини, можуть бути різними та зазвичай включають сечу, грудне молоко та сироватку крові. Аналізи сечі зазвичай використовуються для вимірювання кількості екскретованих бісфенолів, що дає уявлення про рівень впливу. Аналіз вмісту бісфенолів в сироватці крові відображає їх системний розподіл та потенційний вплив на різні органи та тканини. У деяких випадках проводяться хімічні тести для виявлення слідів аналогів бісфенолу в певних тканинах або органах організму, що ще більше розширює наше розуміння їхньої локалізації та потенційних наслідків для здоров'я.

Біомоніторинг — це процес оцінки рівня хімічних речовин або їхніх метаболітів у біологічних рідинах людини або тварин (сеча, кров, грудне молоко, слина тощо) для виявлення факту та рівня впливу. Біомоніторинг бісфенолу А є важливим етапом у вивченні його токсичності та оцінці ризиків для здоров'я. Зазвичай з біоматеріалу для дослідження найчастіше використовується сеча, оскільки бісфенол А швидко метаболізується в

організмі та виводиться переважно із сечею у вигляді глюкуронідованих або сульфатованих кон'югатів. Також будучи нестійкою хімічною речовиною з періодом напіввиведення в кілька годин, концентрація бісфенолу А в крові нижча, ніж у сечі, і швидко знижується після впливу [41]. Як результат, ВРА не можна буде виявити у більшій частині зразків крові за допомогою поточної аналітичної технології (ВООЗ, 2010). Перевагами цього методу можна назвати невисоку інвазивність забору біоматеріалу; високу чутливість до короткотривалого впливу; можливість визначення навіть низьких концентрацій. Серед недоліків біомоніторингу можна вказати високу варіабельність залежно від часу доби та особливостей дієти; та відсутність відображення накопичення бісфенолу в тканинах.

Хроматографічні методи. Хроматографія — це основний аналітичний підхід для точного визначення рівня бісфенолу в зразках. Вона дозволяє відділити бісфенол А від інших речовин у складних матрицях (наприклад, сечі, крові, харчових продуктах). Газова хроматографія (GC) - використовується після хімічної дериватизації бісфенолу для підвищення його леткості; часто комбінується з мас-спектрометрією (GC-MS); має високу роздільну здатність та чутливість. Рідинна хроматографія високої ефективності (HPLC) - підходить для аналізу недериватизованого бісфенолу. Часто використовується в поєднанні з ультрафіолетовим (UV) детектуванням або тандемною мас-спектрометрією (LC-MS/MS).

Особливості хроматографічного аналізу: необхідна попередня обробка проби: екстракція, очистка твердофазною екстракцією (SPE) або рідинно-рідинною екстракцією (LLE); дериватизація (наприклад, із застосуванням силілюючих агентів) підвищує точність при GC-MS аналізі [42].

Мас-спектрометричні методи. Мас-спектрометрія (MS) — метод аналізу, який дозволяє ідентифікувати молекули за їх масою та структурою. Це найчутливіший метод виявлення бісфенолу, який забезпечує високу специфічність. Види MS-аналізу для ВРА:

- **GC-MS (газова хроматографія + мас-спектрометрія):** Підходить для аналізу після дериватизації; Забезпечує високу точність і відмінну відтворюваність.
- **LC-MS/MS (рідинна хроматографія + тандемна мас-спектрометрія):** Дозволяє виявляти бісфенол без необхідності дериватизації; Висока селективність навіть у складних матрицях; використовується для аналізу сечі, крові, грудного молока.

Переваги використання мас-спектрометрії: надзвичайно низький поріг виявлення (пікограми на мілілітр); Можливість одночасного аналізу декількох подібних сполук (наприклад, ВРА, BPS, BPF). Порівняльна характеристику методів представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика методів виявлення ВРА

Метод	Чутливість	Специфічність	Переваги	Недоліки
Біомоніторинг (ELISA)	Середня	Середня	Дешевизна, швидкість	Низька специфічність
GC-MS	Висока	Висока	Точність, чутливість	Складна пробопідготовка
LC-MS/MS	Дуже висока	Дуже висока	Відсутність потреби у дериватизації, мультианаліз	Дороговартісність обладнання

Медичні аналізи в поєднанні з хімічними методами слугують вирішальними інструментами для оцінки наявності та впливу сполук аналогів бісфенолу на організм людини. Використовуючи різні типи зразків та застосовуючи чутливі методи виявлення, дослідники можуть збирати вичерпні дані щодо ступеня впливу та потенційних ризиків для здоров'я, пов'язаних з цими сполуками.

3.2. Принципи детоксикації бісфенолу в організмі

Після перорального потрапляння в організм бісфеноли проходять через шлунково-кишковий тракт (ШКТ) та печінку, перш ніж досягти цільових тканин або органів, включаючи плід та матку. Гепатокишковий шлях служить захисним бар'єром проти різних шкідливих хімічних речовин завдяки наявності ферментів, що метаболізують ксенобіотики [40]. Метаболізм (детоксикацію) можна розділити на три основні етапи: ферменти фази I, ферменти фази II та транспортери ліків (рис. 6). Ферменти фази I (окиснення, редукція, гідроліз) в основному належать до класу ферментів цитохрому P₄₅₀ (CYP₄₅₀). Вона перетворює бісфенол у більш реакційноздатні метаболіти, підготовлюючи їх до кон'югації. Наприклад: BPA → гідроксильовані метаболіти (через CYP1A1, CYP2C, CYP3A4). Але є ризик, що іноді проміжні метаболіти можуть бути більш токсичними (рис. 6).

Ферменти фази II мають здатність кон'югувати продукти, що утворюються ферментами фази I. Вони також можуть кон'югувати проміжні продукти та інші внутрішньоклітинні субстрати, такі як стероїдні продукти та білірубін. Це основна фаза в детоксикації для BPA: глюкуронідація (через UGT ферменти) $BPA \rightarrow BPA\text{-глюкуронід}$ (водорозчинна форма, виводиться із сечею). Також може відбуватися сульфатація (через SULT ферменти): менш активний шлях, але доповнює

глюкуронацію. Ці процеси залежать від наявності кофакторів: UDP-глюкуронової кислоти; PAPS (3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат) (рис. 7).

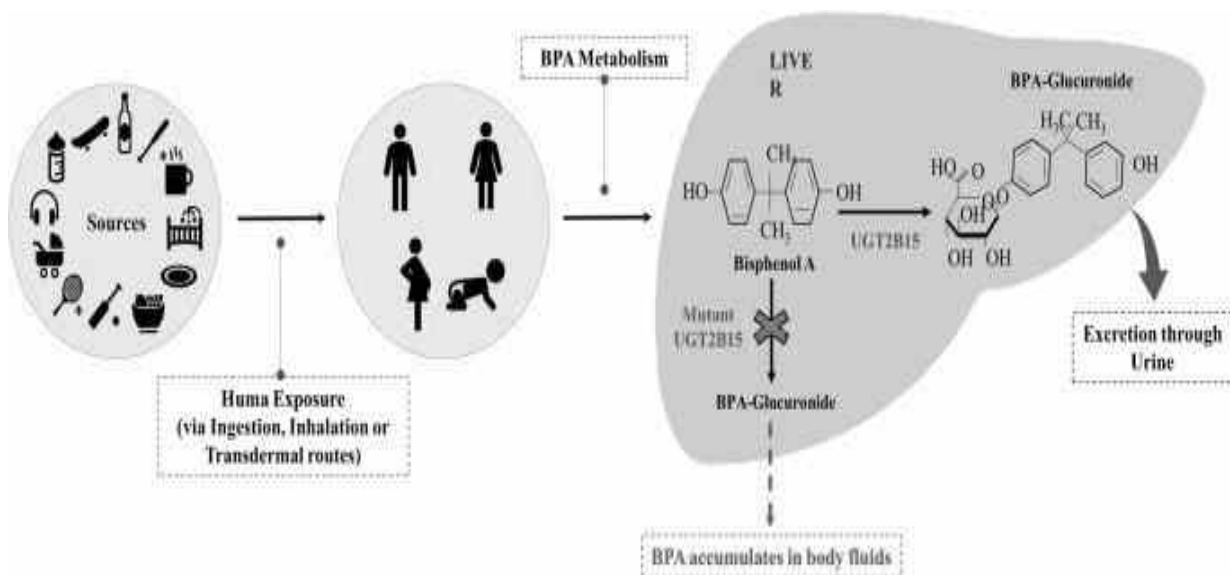


Рис. 6. Схематичне зображення шляхів впливу, виведення та метаболітів бісфенолу А (БФА) в організмі людини

(взято зі сайту <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8099816/figure/Fig1/>)

Третя категорія включає транспортери ліків, які є мембранозв'язаними білками, що відіграють вирішальну роль у засвоєнні та виведенні ксенобіотиків. Після кон'югації водорозчинні метаболіти транспортуються з клітин за допомогою ABC-транспортерів (наприклад, MRP2), далі — до жовчі або сечі (рис. 6, 7).

Фактори, що впливають на ефективність детоксикації:

- Генетичні варіації ферментів CYP, UGT, SULT
- Печінкові патології, які знижують активність кон'югації
- Вікові особливості: новонароджені мають знижену активність UGT → менша детоксикація
- Дія інших ксенобіотиків, що пригнічують ферменти метаболізму
- Дієта — відсутність споживання нутрієнтів, необхідних для фаз I та II

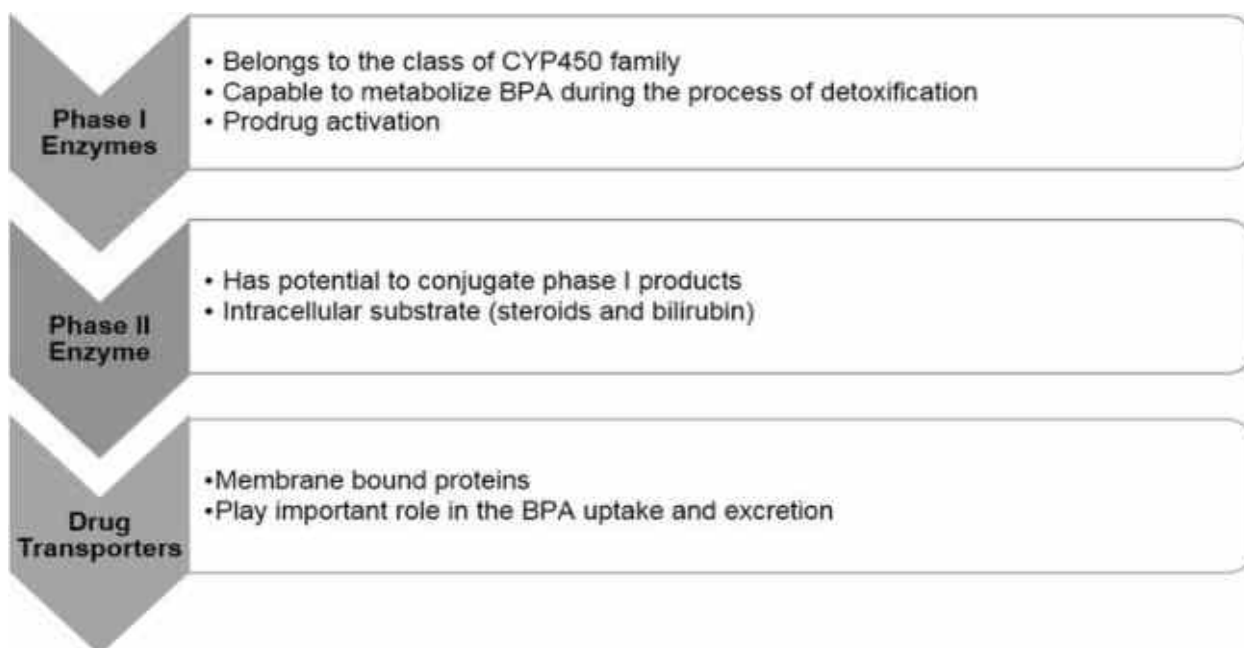


Рис. 7. Участь ферментів фази I та фази II і транспортерів ліків у біотрансформації бісфенолів

Процес біотрансформації ВРА відбувається в різних організмах (хребетні, безхребетні, рослини та мікроорганізми, такі як бактерії, водорості та гриби). Розуміння складних процесів та взаємодій у гепатокишковому шляху та ролі детоксикації є важливим для розуміння метаболізму та потенційної токсичності бісфенолів, таких як ВРА. Необхідні подальші дослідження для вивчення цього питання.

Знаючи основні моменти процесів детоксикації, можна застосовувати підходи підвищення її ефективності: Глюкуронідація (застосування продуктів, що багаті на глюкуронову кислоту; Сапоніни, пектини); сульфатація (продукти з високим вмістом сірки); антиоксиданти (вітаміни С, Е, селен); флавоноїди (куркумін, кверцетин); підтримка мікробіоти (деякі кишкові бактерії (наприклад, *Bacteroides*) можуть брати участь у деглюкуронідації ВРА-глюкуроніду — це може мати як позитивний, так і негативний ефект (реактивація ВРА); пребіотики та пробіотики допомагають зменшити таку реактивацію. Також можна застосовувати фармакологічні стратегії (у дослідженнях): індуктори UGT-ферментів (наприклад, фенобарбітал — поки

лише в експериментальних моделях); інгибування β -глюкуронідази (для запобігання реактивації ВРА в кишечнику).

3.3. Терапія рослинними біоактивними сполуками при метаболічних порушеннях, викликаних бісфенолом

Біоактивні сполуки рослинного походження продемонстрували багатообіцяючу роль у пом'якшенні дисфункцій, викликаних бісфенолом [40]. Зокрема, було досліджено біологічний потенціал рослинного лікарського засобу під назвою *Asparagus officinalis*, включаючи протизапальні та антиоксидантні властивості. Крім того, було виявлено, що він має антигепатотоксичні властивості, забезпечуючи захист від шкідливого впливу бісфенолів на печінку. Одна специфічна флавоноїдна сполука, що називається лютеолін, яка міститься в зеленому перці, насінні та листі перили, проявляє значну антиоксидантну активність. Застосування помірних доз per os (від 100 до 200 мг/кг) продемонструвало, що лютеолін зменшує нефротоксичний вплив ВРА, підтримує нормальний рівень азоту сечовини в крові, креатиніну та сечової кислоти в сироватці крові. Також, лютеолін посилює експресію гемоксигенази 1 (HO-1), яка проявляє антиоксидантний вплив за рахунок захисту від активних форм кисню. Також відомий флавоноїд Кверцетин яскраво продемонстрував захисний потенціал для зменшення нефротоксичного впливу ВРА на нирки. Захисний ефект кверцетину визначався шляхом оцінки таких параметрів, як вміст глутатіону, рівнів активних форм кисню (ROS) та пошкодження мітохондріальних мембран. Було відзначено, що кверцетин при застосуванні в дозі 75 мг/кг суттєво зменшує роль оксидативного пошкодження мітохондрій у випадках пошкодження нирок, спричиненого ВРА. Також вченими [43] було виявлено антиоксидантні властивості *N*-ацетилцистеїну, сіркоорганічної сполуки, екстрагованої з часнику (*Allium sativum*). *N*-ацетилцистеїн в дослідженнях

застосовували в дозі 10 мг/кг, який продемонстрував потенціал для мінімізації серцевої токсичності, викликаної ВРА, а також відіграв значну роль у зменшенні запалення, спричиненого активними формами кисню. Нарингін - флавоноїдний глікозид, який міститься в шкірці цитрусових, показав захист від окулопатії у дозу 80 мг/кг – захворювання очей, яке може розвиватися та прогресувати внаслідок тривалого впливу бісфенолу А. Також зазначені вище флавоноїди, такі як лютеолін та нарингін продемонстрували терапевтичний потенціал проти метаболічних порушень, викликаних бісфенолом.

Репродуктивну токсичність, спричинену ВРА, можна лікувати за допомогою рослинного екстракту *Adiantum capillus-veneris*, широко відомого як південна папороть адіантум. Екстракт *Adiantum capillus-veneris* при застосуванні в дозі 25мг/кг допомагає зменшувати та контролювати естрогенний вплив бісфенолів, тим самим захищаючи репродуктивне здоров'я.

Біоактивні сполуки рослинного походження пропонують перспективні терапевтичні втручання для лікування метаболічних розладів, спричинених бісфенолом. Їхні антиоксидантні, протизапальні та органозахисні властивості роблять їх цінними кандидатами для пом'якшення шкідливого впливу бісфенолів на різні органи та метаболічні процеси в організмі. Хоча специфічного антидоту до бісфенолу не існує, існують підходи, спрямовані на підтримку процесів біотрансформації та виведення токсичних речовин. Зокрема, застосування антиоксидантів (таких як вітаміни С і Е, N-ацетилцистеїн, α -ліпоева кислота) сприяє зниженню оксидативного стресу [40-43]. Деякі дослідження демонструють ефективність використання пребіотиків і пробіотиків для відновлення кишкової мікробіоти, яка може бути порушена під дією ВРА. Також перспективним є застосування хелаторів, однак їх використання вимагає подальших клінічних досліджень.

ВИСНОВКИ

У результаті проведеного дослідження були зроблені наступні висновки:

1. **Бісфенол А (ВРА)** є одним з найпоширеніших ксенобіотиків, що використовуються у виробництві полікарбонатних пластмас і епоксидних смол. Його повсюдне застосування зумовлює постійний вплив на організм людини через їжу, воду, повітря та побутові предмети. Основними **факторами ризику** для здоров'я людини є регулярне вживання продуктів із пластикової упаковки, особливо при нагріванні, контакт з термопапером (чеки), а також забруднення довкілля стічними водами з промислових підприємств.
2. ВРА виявляє **ендокриноруйнівну активність**, взаємодіючи з рецепторами естрогенів, що призводить до порушень у роботі репродуктивної, ендокринної, нервової та імунної систем. Дослідження на тваринах і людях демонструють зв'язок між впливом бісфенолу та розвитком ожиріння, безпліддя, онкопатологій та нейродегенеративних захворювань.
3. Для виявлення ВРА застосовуються чутливі методи — **LC-MS/MS, GC-MS**, твердофазна екстракція, флуоресцентна спектроскопія та новітні сенсорні технології. Це дозволяє ефективно проводити моніторинг рівня забруднення як у біологічних зразках, так і в навколишньому середовищі.
4. **Методи детоксикації** включають застосування антиоксидантів, пребіотиків, пробіотиків, підтримку функції печінки та нирок. Незважаючи на відсутність специфічного антидоту, модифікація способу життя та харчування може суттєво зменшити токсичне навантаження.
5. Надзвичайно важливим є **профілактичний підхід**, який включає обмеження контакту з джерелами ВРА, використання альтернативних

матеріалів (BPA-free), законодавче регулювання та просвітницьку діяльність серед населення.

Таким чином, бісфенол А залишається актуальною проблемою сучасної токсикології, екології та медицини, а його вивчення є критично важливим для захисту громадського здоров'я та формування стратегій мінімізації шкідливого впливу.

SUMMARY

The qualification thesis explores the toxic properties of bisphenol A (BPA), a synthetic organic compound widely used in the production of polymers and plastics. The relevance of the topic is driven by the increasing level of environmental contamination with bisphenol and the growing body of scientific evidence regarding its adverse effects on human health. The study analyzes the main sources of BPA exposure, mechanisms of toxic action—including endocrine disruption, hepatotoxicity, and negative impact on the reproductive system. Modern approaches to the diagnosis of toxic damage, as well as methods of prevention and detoxification of the body, are examined. The effectiveness of natural antioxidants, enterosorbents, dietary supplements, and lifestyle modifications aimed at reducing toxic load is also assessed. The findings of this research can be applied in public health practice, toxicology, nutrition science, and for the development of strategies to reduce the risk of endocrine disruptor exposure in the population.

Key words: bisphenol A, toxicity, endocrine disruptor, reproductive system

Додатки

Додаток 1

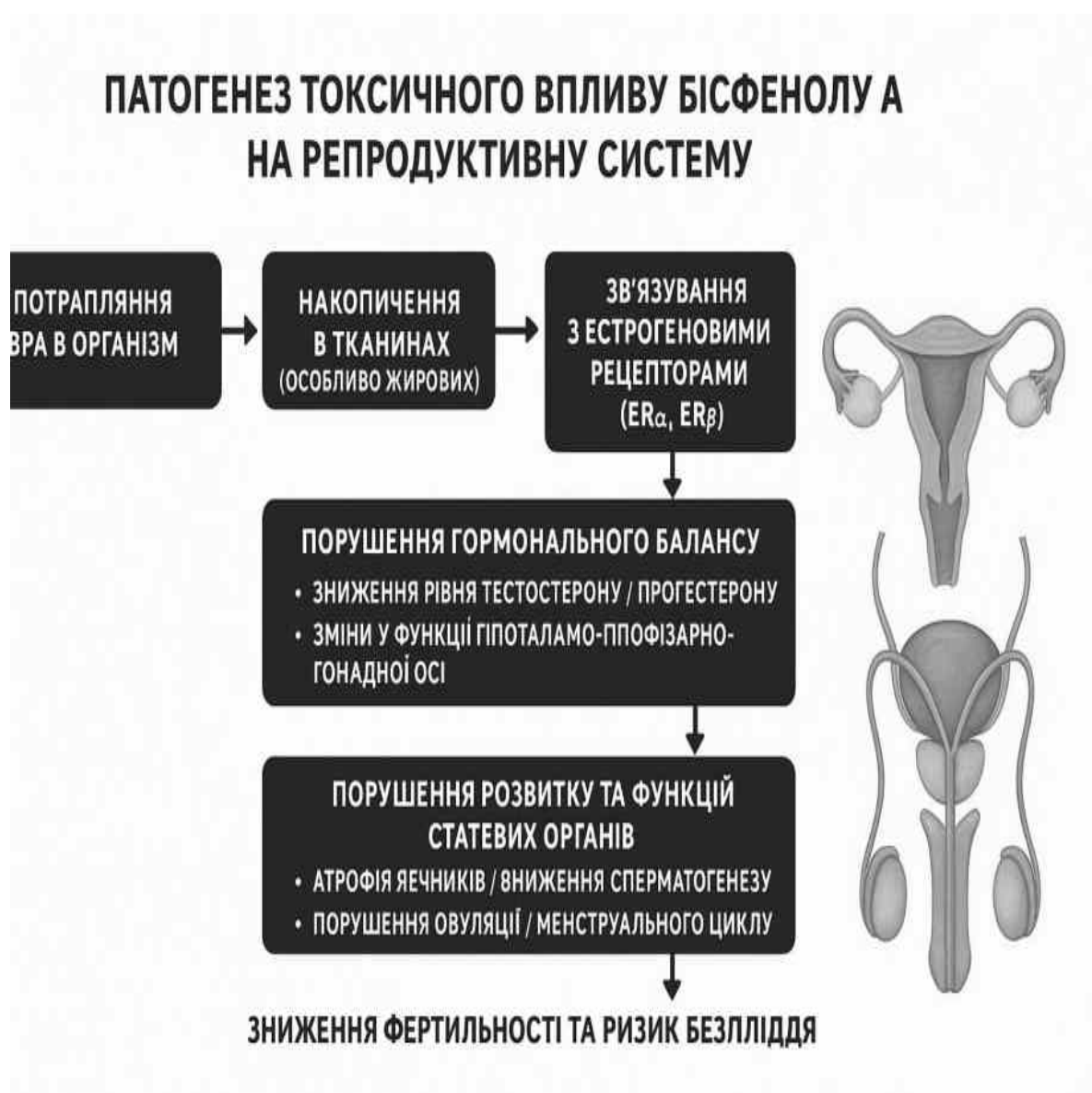
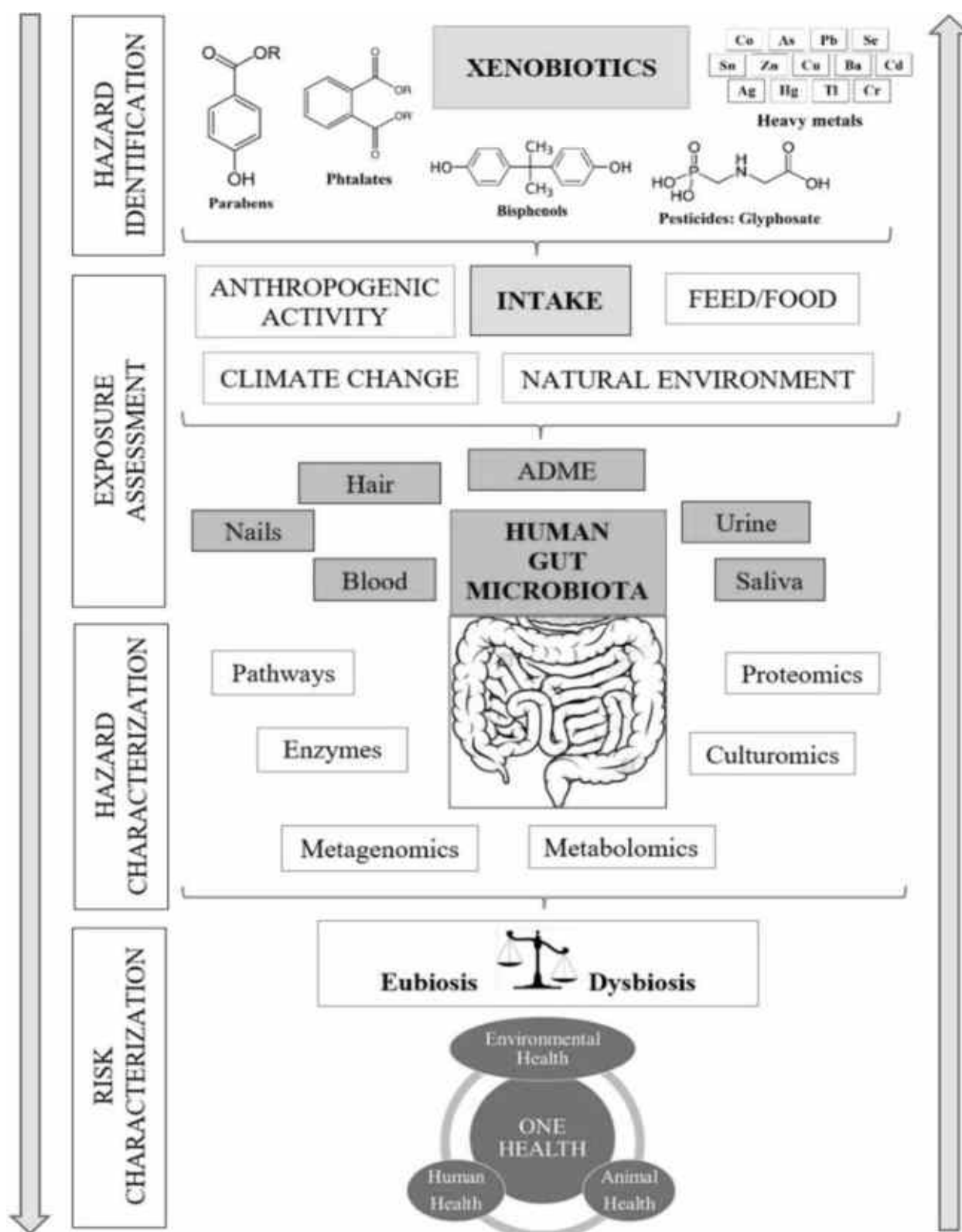


Рис. 1. Патогенез токсичного впливу ВРА на репродуктивну систему

Додаток 2.



Графічне зображення взаємодії між ксенобіотиками та мікробіомом кишечника людини за підходом «Єдине здоров'я» (Ortiz et al., 2022)

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Shchepanovska A., Vasina L. The effect of bisphenol a on the lignin peroxidase activity of corynebacterium glutamicum and micrococcus luteum. Biological systems. Vol. 16. Is. 2. 2024, 223-226.
<https://doi.org/10.31861/biosystems2024.02.223>
2. Costa, H. E., & Cairrao, E. (2024). Effect of bisphenol A on the neurological system: a review update. Archives of toxicology, 98(1), 1–73.
<https://doi.org/10.1007/s00204-023-03614-05>.
3. Vasiljevic, T., & Harner, T. (2021). Bisphenol A and its analogues in outdoor and indoor air: Properties, sources and global levels. Science of The Total Environment, 789, 148013.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.1480136>.
4. Corrales, J., Kristofco, L. A., Steele, W. B., Yates, B. S., Breed, C. S., Williams, E. S., & Brooks, B. W. (2015). Global Assessment of Bisphenol A in the Environment: Review and Analysis of Its Occurrence and Bioaccumulation. Dose-response : a publication of International Hormesis Society, 13(3), 1559325815598308. <https://doi.org/10.1177/15593258155983087>.
5. Santos, J. D. S., Pontes, M. D. S., de Souza, M. B., Fernandes, S. Y., Azevedo, R. A., de Arruda, G. J., & Santiago, E. F. (2023). Toxicity of bisphenol A (BPA) and its analogues BPF and BPS on the free-floating macrophyte *Salvinia biloba*. Chemosphere, 343, 140235.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.140235>
6. Rochester, J.R., Bolden, A.L. (2015). *Bisphenol S and F: A systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes*. Environmental Health Perspectives, 123(7), 643–650.
7. Лялина А. Ю., Хмель Е.С., Бондаренко Н. А., Силкина Ю. В., Ярошенко Д. С. Влияние бисфенола А на структуру и функцию внутренних органов. Azerbaijan medical journal. 2021. No 4. с. 151-158. DOI 10.34921/amj.2021.4.022

8. Coppola, L., & La Rocca, C. (2023). Special Issue "Molecular Mechanisms of Bisphenol A Toxicity and Effects of Environmental Levels on Health". *International journal of molecular sciences*, 24(9), 8028. <https://doi.org/10.3390/ijms24098028>
9. Park, Y. K., & Chin, Y. W. (2023). Degradation of Bisphenol A by *Bacillus subtilis* P74 Isolated from Traditional Fermented Soybean Foods. *Microorganisms*, 11(9), 2132. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11092132>
10. Khan NG, Correia J, Adiga D, Rai PS, Dsouza HS, Chakrabarty S, Kabekkodu SP. A comprehensive review on the carcinogenic potential of bisphenol A: clues and evidence. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021 Apr;28(16):19643-19663. doi: 10.1007/s11356-021-13071-w. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33666848; PMCID: PMC8099816.
11. Seewoo BJ, Goodes LM, Thomas KV, Rauert C, Elagali A, Ponsonby AL, Symeonides C, Dunlop SA. How do plastics, including microplastics and plastic-associated chemicals, affect human health? *Nat Med*. 2024 Nov;30(11):3036-3037. doi: 10.1038/s41591-024-03287-x. PMID: 39379706.
12. Електронне джерело: <https://www.coatings.net.ua/artykuly/zaborona-bisfenolu-a-v-yevropi,1442>
13. Електронне джерело Законодавство України https://mepr.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/Tekhnichnyj-reglament-shhodo-bezpechnosti-himichnoyi-produktsiyi.pdf?utm_source=chatgpt.com
14. 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.
15. Egalini F, Marinelli L, Rossi M, Motta G, Prencipe N, Rossetto Giaccherino R, Pagano L, Grottoli S, Giordano R. Endocrine disrupting chemicals: effects on pituitary, thyroid and adrenal glands. *Endocrine*. 2022 Dec;78(3):395-405. doi: 10.1007/s12020-022-03076-x.

- 16.Fenichel P, Chevalier N, Brucker-Davis F. Bisphenol A: an endocrine and metabolic disruptor. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013 Jul;74(3):211-20. doi: 10.1016/j.ando.2013.04.002. Epub 2013 Jun 21. PMID: 23796010.
- 17.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.
- 18.Park C, Choi W, Hwang M, Lee Y, Kim S, Yu S, Lee I, Paek D, Choi K. Associations between urinary phthalate metabolites and bisphenol A levels, and serum thyroid hormones among the Korean adult population - Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012-2014. *Sci Total Environ*. 2017 Apr 15;584-585:950-957. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.144.
- 19.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.
- 20.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.
- 21.Hwang S, Lim JE, Choi Y, Jee SH. Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2018 Nov 6;18(1):81. doi: 10.1186/s12902-018-0310-y. PMID: 30400886; PMCID: PMC6219165.
- 22.Ярошенко Д. С. Вплив бісфенолу А на чоловічу фертильність. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023. No 4(56). С. 177-181. DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14314
- 23.Ярошенко Д.В. Розвиток та функціонування сім'яників в умовах тривалої дії бісфенолу А в експерименті: дисертація на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності «Медицина»: 76.03.53 Дніпро, 04.07. 2024. 150с.
- 24.Ломейко О. О. Механізми виникнення порушень морфо-функціонального стану сперматозоїдів та їх корекція у чоловіків репродуктивного віку в

- умовах великого промислового міста (Запоріжжя та Запорізька область): дис. на здоб. наук. ступеня канд. мед. наук.: 14.03.04. Запоріжжя. 2020. С. 26.
25. Cimmino I, Fiory F., Perruolo G. Potential Mechanisms of Bisphenol A (BPA) Contributing to Human Disease. *Int J Mol Sci.* 2020. 21(16). P. 5761. doi: 10.3390/ijms21165761
 26. Liao C., Liu F., Alomirah H., Loi V., Mohd M., Moon H. Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. *Environ Sci Technol.* 2012. Vol. 46(12). P. 6860–6866. doi: 10.1021/es301334j.
 27. Wisniewski P., Romano R.M., Kizys M.M., Oliveira K.C., Kasamatsu T., Giannocco G., Chiamolera M.I., Dias-da-Silva M.R., Romano M.A. Adult exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of the hypothalamic-. pituitary-testicular axis. *Toxicology.* 2015. Vol. 2(329). P. 1–9. doi: 10.1016/j.tox.2015.01.002.
 28. Pivonello C., Pivonello C., Muscogiuri G., Nardone A. Bisphenol A: an emerging threat to female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020. P. 18–22. doi: 10.1186/s12958-019- 0558-8.
 29. Abraham A., Chakraborty P. A review on sources and health impacts of bisphenol A. *Rev Environ Health.* 2020 Jun 35(2). P. 201-210. doi: 10.1515/reveh2019-0034.
 30. Sharma A., Mollier J., Brocklesby R. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reproductive Medicine and Biology.* 2020. P. 243–253. doi: 10.1002/rmb2.12326.
 31. Saal F., Vandenberg L. Update on the Health Effects of Bisphenol A: Overwhelming Evidence of Harm. *Journal Endocrinology.* 2021 № 3. P. 1–24. doi: 10.1210/endocr/bqaa171.
 32. Mustieles V., Ocón-Hernandez O., Mínguez-Alarcón L., Dávila-Arias C., PérezLobato R. Bisphenol A and reproductive hormones and cortisol in

- peripubertal boys: The INMA-Granada cohort. *Sci Total Environ.* 2018. Mar 15(618). P. 1046–1053. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.09.093.
33. Tan B., Kassim N., Mohd M. Assessment of pubertal development in juvenile male rats after sub-acute exposure to bisphenol A and nonylphenol. *Toxicol Lett.* 2003. №143(3). P. 261–270. doi 10.1016/s0378-4274(03)00172-3.
 34. Tan H., Zheng Z., Wang S., Yang L., Widelka M., Chen D. Neonatal exposure to bisphenol analogues disrupts genital development in male mice. *Environ Pollut.* 2023. Aug 1. 330. 12–17. doi 10.1016/j.envpol.2023.121783
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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&parentId=Q.1;E.2;106%5f012.3;#SelectStatsBoxDivrmTabId=M%5f01%5f01&parentId=Q.1;E.2;106%5f012.3;#SelectStatsBoxDiv>
 38. Liu R, Cai D, Li X, Liu B, Chen J, Jiang X, Li H, Li Z, Teerds K, Sun J, Bai W, Jin Y. Effects of Bisphenol A on reproductive toxicity and gut microbiota dysbiosis in male rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022 Jul 1;239:113623. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113623. Epub 2022 May 11. PMID: 35567931.
 39. Віраагні І.А. та ін., Виявлення слідових рівнів аналогів бісфенолу А та парабенів за допомогою LC-MS/MS у плазмі крові малайзійців. *BioMed Res. Int.* 2020;2020:2581287. doi: 10.1155/2020/2581287.
 40. Akash MSH, Rasheed S, Rehman K, Imran M, Assiri MA. Toxicological evaluation of bisphenol analogues: preventive measures and therapeutic interventions. *RSC Adv.* 2023 Jul 19;13(31):21613-21628. doi: 10.1039/d3ra04285e. PMID: 37476040; PMCID: PMC10354593.

- 41.Т. Гінс Тінне Гінс ,Домінік Ертс ,Карл Берто *та ін.* Огляд дієтичного та недієтичного впливу бісфенолу-А // Харчова та хімічна токсикологія, Том 50, випуск 10, жовтень 2012 р., с. 3725-3740.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.059>
42. Covaci A. et al. Urinary BPA measurements in epidemiological studies: a review. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 2015, 25(3): 282–293.
43. Peerapanyasuta W. et al., Активація сіртуїну 3 та підтримка цілісності мітохондрій N-ацетилцистеїном захищає від токсичності нирок та печінки, індукованої бісфенолом А, у щурів. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(2):267. doi: 10.3390/ijms20020267.