

А.В. Кубашко<sup>1, 2</sup>, М.М. Герцюк<sup>2</sup>, В.А. Дєєв<sup>1</sup><sup>1</sup>ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, Київ<sup>2</sup>ДУ «Інститут геохімії та навколишнього середовища НАН України», Київ

## Фталати — питання біотоксичності щодо організму людини

В огляді представлено медико-біологічні ефекти найбільш використовуваних у повсякденному житті сучасної людини пластифікаторів полівінілхлоридів — фталатів. Ці хімічні компоненти пластику на сьогодні визнають як глобальні поллютанти навколишнього середовища через їх здатність до активної міграції. Широке промислове, побутове використання фталатів, у тому числі й у медичній галузі, зокрема di-2-ethylhexyl phthalate, призводить до щоденної експозиції людини через парентеральне поглинання, інгаляцію та дермальний контакт. У численних експериментальних і клінічних дослідженнях показано, що фталати володіють антиандрогенними, антиестрогенними і антитиреоїдними властивостями, призводять до дефектів нейророзвитку і поведінкових відхилень, порушень при статевій диференціації, формування репродуктивних аномалій на найбільш чутливих етапах розвитку: фетальний > пубертатний > дорослий (зрілий). Фталати підвищують ризик розвитку проблем репродуктивної сфери і формування гормонозалежної пухлинної трансформації. Вони є фактором генезису цукрового діабету, ожиріння і асоціюються з респіраторними захворюваннями, різними імунodefіцитними станами, алергією, бронхіальною астмою. Фталати сприяють формуванню патології ендокринної, бронхолегеневої, серцево-судинної систем і шлунково-кишкового тракту, відіграючи при цьому роль тригерного фактора окисного стресу і запальної реакції. На сьогодні доводяться генотоксичні ефекти фталатів, що є підґрунтям щодо канцерогенезу.

**Ключові слова:** фталати, пластифікатори, біотоксичність.

### Актуальність проблеми

Фталати — клас хімічних речовин, які широко застосовують як пластифікатори у виробництві полівінілхлоридів (ПВХ) для забезпечення їх пружності, гнучкості, прозорості, міцності та довговічності, а також як розчинники для виготовлення косметичної продукції, пестицидів, детергентів, мастильних масел тощо (Wilkes Ch.E. et al. (Eds.), 2005).

На сьогодні експериментально доведено, що дія фталатів пов'язана з метаболічними розладами в печінці, проблемами репродукції та статевими аномаліями при народженні (Johns L.E. et al., 2015).

Фталати містяться у продуктах масового споживання, таких як: іграшки, фарби, клеї, мастильні, будівельні та пакувальні матеріали, засоби індивідуального використання, косметика, електроніка, автомобільні обшивки. Ці хімікати присутні у деяких фармацевтичних препаратах та у медичних розхідних матеріалах та обладнанні (Sears J.K., Darby J.R., 1982) (табл. 1).

Заданими Агенції з охорони навколишнього середовища США (United States Environmental Protection Agency — EPA), лише США виробляє та імпортує понад 0,213 млн т фталатів на рік (Keresztes S. et al., 2013). Європейський Союз (ЄС) зменшив їх виробництво, переважно DEHP, який є основним пластифікатором ПВХ, із 0,595 млн т/рік у 1997 р. до 0,221 млн т/рік — у 2009–2010 рр. Але в цілому за останнє десятиріччя світове виробництво фталатів продовжує зростати за рахунок Китаю та Південно-Азійських країн і у 2013 р. сягнуло 5,5 млн т (European Chemicals Agency, 2013).

Залежно від токсичного впливу на живий організм фталати поділяють на дві групи відповідно до кількості карбонових атомів в алкільній групі. Фталати із вмістом карбону ≤6 атомів — DBP, DIBP та BBP — вважаються низькомолекулярними та входять до 1-ї групи. Високомолекулярні фталати із >6 атомами карбону — DINP, DIDP, DPHP, DIUP та DTDP — відносять до 2-ї групи. Сполуки 1-ї групи більш стабільні й токсичні, ніж 2-ї, для яких здебільшого не задекларовано канцерогенних, мутагенних і токсикорепродуктивних властивостей. Це стало поштовхом до поступової заміни низькомолекулярних фталатів на більш високомолекулярні у виробництві США, Канади та ЄС. Проте у різних частинах світу профілі фталатів, що використовують, відрізняються. Високомолекулярні фталати — DINP, DIDP та DPHP — переважно домінують на Європейському споживчому ринку, а частка низькомолекулярних, таких як DEHP, становить лише

близько 10%. Проте 50% інших ринків світу насичені високо- та низькомолекулярними фталатами й нефталатами в однаковій пропорції (Johns L.E. et al., 2015).

Через широке використання цих сполук у сучасному виробництві та легку міграцію в навколишнє середовище фталати стали одними з поширених контамінантів довкілля, де, за сучасними даними, їх середня концентрація становить 1–50 нг/м<sup>3</sup>, а безпосередньо DEHP може сягати 3640 нг/м<sup>3</sup> (Martine V. et al., 2013). У природному ґрунті їх вміст коливається в межах 0,01–115 мг/кг, у сільськогосподарському — 0,02–264 мг/кг, а у міському їх рівень може сягнути >30,1 мг/кг. У концентрації до 66,0 мг/л фталати виявляють в антропогенних стічних водах (Berge A. et al., 2013), а у природних водоймах їх вміст коливається в межах 0,29–1,24 мг/л, що призводить до залучення цих сполук до екологічного метаболізму (Mayer F.L. et al., 1972; Giam C.S. et al., 1978; Tan G.H., 1995) та становить потенційну загрозу для здоров'я людини (Mackintosh C.E. et al., 2004).

**Таблиця 1.** Джерела ймовірного контакту людини з найпоширенішими фталатами

Фталат	Абревіатура	Походження
Butylbenzyl phthalate	BBP	Вінілові покриття, клеї, герметики, промислові розчинники
Di-n-butyl phthalate	DBP	Клеї, ущільнювачі, косметика, промислові розчинники, медичні препарати
Dicyclohexyl phthalate	DCHP	Стабілізатори гуми, полімери
Di-2-ethylhexyl phthalate	DEHP	М'який пластик і труби, іграшки, побутові продукти, харчові контейнери та упаковки
Diethyl phthalate	DEP	Шампуні, парфуми, мила, лосьйони, косметична продукція, промислові розчинники, медичні препарати
Diisobutyl phthalate	DIBP	Клеї, ущільнювачі, косметика, промислові розчинники
Diisononyl phthalate	DINP	М'який пластик, заміник DEHP
Dimethyl phthalate	DMP	Засоби від комарів, пластик
Diocetyl phthalate	DOP	М'який пластик
Di-2-propylheptyl phthalate	DPHP	Ізоляція кабелів та проводок, брезент, покривельні мембрани
Diisonodecyl phthalate	DIUP	Резина, мастильні масла, ізоляція кабелів та проводок, покриття полів, стін, басейнів, покривель і будівельних тканин, автомобільні обшивки
Ditridecyl phthalate	DTDP	Ізоляційні матеріали для електричних та автомобільних кабелів

## Рівні експозиції фталатами

Узагальнені дані популяційних досліджень свідчать, що 75–100% населення, зокрема урбанізоване, щодня зазнає дії фталатів через інгаляцію, дермальний контакт та пероральне поглинання (Becker K. et al., 2004; Wittassek M. et al., 2011). Причому експозиція відбувається переважно сімома фталатами, які найширше використовуються у виробництві: DEP, DBP, BVP, DEHP — у вищій та DINP, DOP та DCHP — у дещо нижчій концентрації (Silva M.J. et al., 2004).

Виявлено, що середній рівень експозиції DEHP в різних когортах населення США та Німеччини коливається у межах 3–30 мкг/кг маси тіла/добу, але залежно від контамінації навколишнього середовища в окремих суб'єктах цей рівень може сягнути до 700 мкг/кг маси тіла/добу (Doull J. et al., 1999; Kavlock R. et al., 2002). У подальшому на підставі компільованих даних із цих країн було показано, що рівень експозиції DEP становить 2,32–12, BVP — 0,26–0,88, DBP — 0,84–5,22 та DIBP — 0,12–1,4 мкг/кг маси тіла/добу, проте толерантна доза поглинання для DEHP не повинна перевищувати 13,8, а для DBP, BVP, DEP та DOP — 16,2; 2,5; 22,1 та 0,42 мкг/кг маси тіла/добу (Koch H.M. et al., 2003; Koch H.M., Calafat A.M., 2009).

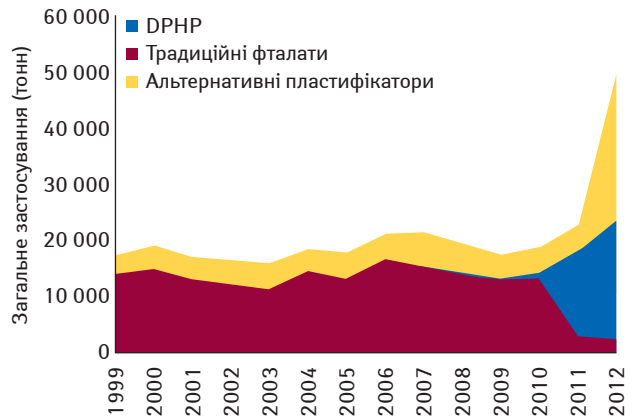
Найвразливіша категорія населення — немовлята й діти, які починають ходити, внаслідок їх підвищеної контактності *per os*, значний час, проведений з дитячими іграшками та збільшення споживання їжі відповідно до набору маси тіла (Wargo J. et al., 2008). Ситуація додатково погіршується й тим, що поширені фталати проявляють фактор парентеральної абсорбції на рівні 0,55 та у цій концентрації порушують найбільш уразливі рецептори на критичних стадіях розвитку (Rhodes C. et al., 1986).

У дітей молодшого шкільного віку (6–12 років) рівні в сечі низькомолекулярних метаболітів MBP та MEHP можуть пов'язуватися з концентрацією фталатів у будівельних та декоративних матеріалах домівок, частотою споживання консервованих або упакованих у пластик продуктів. Рівні метаболітів високомолекулярних фталатів асоціюються з джерелами питної води і тривалістю гри з дитячими іграшками (Wu W. et al., 2017).

Значній експозиції фталатами піддається також категорія населення, яка отримує медичну допомогу. Так, DEP та DEHP може виходити до складу внутрішньовенних, інфузійних, трансфузійних, діалітичних трубок, різноманітних катетерів, пакетів для крові та ентерального харчування, в яких частка DEHP може сягати 40% та у трансфузійному пластику — 80% (Buchta C. et al., 2005). Тому DEHP може потрапляти до організму через гемотрансфузію у концентрації до 8,5, гемодіаліз — до 0,36 та екстракорпоральну мембранну оксигенацію у новонароджених — до 14 мкг/кг маси тіла/добу (Center for Devices and Radiological Health, 2001).

У доречно народжених немовлят, які свої перші дні проводять у неонатальних відділеннях інтенсивної терапії, визначають у 14 разів вищу концентрацію метаболітів DEHP, ніж у тих, які знаходяться у звичайних післяродових відділеннях (Weuve J. et al., 2006), та у 50 разів вищу, ніж у дітей віком 6–11 років (Calafat A.M. et al., 2004). В інших дослідженнях показана пряма залежність між мануфактурним вмістом фталатів (DEHP) у медичних виробках, які застосовують у пологових відділеннях, та концентрацією у сечі передчасно народжених немовлят (Weuve J. et al., 2006).

Фармацевтичні компанії також використовують низькомолекулярні фталати — DMP, DBP, DEP, DOP та фталати, пов'язані з іншими полімерами, — hypromellose phthalate (HMP), cellulose acetate phthalate (CAP), polyvinyl acetate phthalate (PVAP) та polyethylene terphthalate (PET) — в якості допоміжних речовин у покриттєвих оболонках пероральних капсул, у препаратах із відкладеною дією, з ентеральним покриттям та з контрольованою реалізацією дії (Rowe R.C. et al., 2006). Їх застосування як потенційно безпечних додаткових компонентів для фармакологічних препаратів схвалено контролюючими органами багатьох країн, включаючи Управління з контролю за якістю продуктів та ліків США (Food and Drug Administration — FDA), у зв'язку зі здатністю регулювати цими хімічними речовинами вивільнення діючої лікарської речовини в певній локалізації. Тому їх часте застосування у покриттєвих оболонках препаратів для лікування, зокрема розладів шлунково-кишкового тракту (Kelley K.E. et al., 2012). Незважаючи на те що толерантною концентрацією фталатів визнано 3600 мкг/капсулу, у деяких гастроінтестинальних препаратах їх вміст може перевищувати 9000 мкг/капсулу (Seckin E. et al., 2009), що суттєво підвищує ризик надмірної



**Рисунок.** Рівень світового споживання фталатів порівняно з альтернативними пластифікаторами ПВХ за останні дві декади (Bui T.T. et al., 2015)

контамінації організму цими сполуками. Це підтверджується результатами досліджень, в яких показано, що у сечі пацієнтів, яким призначено, наприклад, месаламін або омепразол, концентрація метаболітів фталатів у сечі підвищена у 50–100 разів (Hernández-Díaz S. et al., 2009). У пацієнтів із фіброзом підшлункової залози, які приймали препарати з панкреатичними ензимами, також відзначено суттєвий вміст метаболітів фталатів у сечі (Keller B.O. et al., 2009). У жінок фертильного віку на фоні застосування пероральних медикаментів з приводу розладів шлунково-кишкового тракту вміст метаболітів MEHP, MBP у сечі значно перевищував показник відносно референтної когорти обстежених — 8636 проти 714,2 мкг/л та 8176 проти 37,5 мкг/л відповідно (Hernández-Díaz S. et al., 2013). В інших дослідженнях встановлено, що в осіб, які застосовували диданозин, омепразол та препарати, що містять теофілін, вміст метаболітів DBP у сечі 50-разово перевищував такий у референтній групі (2,257 проти 46 мкг/л) (Hernández-Díaz S. et al., 2009).

Незважаючи на відсутність достатньої наукової доказової бази для з'ясування ефектів фталатів щодо здоров'я людини у низьких концентраціях, численними експериментальними дослідженнями та на підставі узагальнення даних, отриманих від різних когорт і популяцій населення в усьому світі, вказано на значні негативні наслідки щодо здоров'я людини, що стало поштовхом для розроблення низки законодавчих документів стосовно регулювання застосування фталатів у виробництві. Наприклад, в ЄС, США та Китаї розроблено законодавчі акти щодо заборони застосування DBP, BVP та DEHP та обмеження застосування інших фталатів в дитячих іграшках (Official Journal of the European Communities Decision 198/815/EC, 1999; Yun Z., Min C., 2008). В Японії, Нідерландах, Аргентині, Мексиці також заборонено застосування фталатів в іграшках для дітей. FDA надані рекомендації щодо обмеження застосування BVP та DEHP в лікарських препаратах як неактивних допоміжних фармацевтичних компонентів та в іншій споживачській продукції (Guidance for Industry Limiting the Use of Certain Phthalates as Excipients in CDER-Regulated Products, 2012). Застосування BVP, DBP та DEHP заборонено в косметичній продукції в ЄС у зв'язку з токсичністю щодо репродуктивної системи (Eurocases, 2004). У 2011 р. Єврокомісією включено шість фталатів до переліку речовин (додаток XIII), класифікованих як порушувачі ендокринної системи (Endocrine Disruptor Chemicals — EDCs), три з яких — DEHP, BVP та DBP — визначено як модулятори репродуктивної сфери, зокрема сексуальної функції та фертильності. Інші фталати (DCHP, DEP, DINP) відзначено як потенційні EDCs або як хімічні речовини, вплив яких на здоров'я людини залишається недостатньо дослідженим (European Parliament and of the Council, 2014).

## Метаболізм фталатів в організмі людини

Фталати не акумулюються в організмі людини, а активно метаболізуються у кишечнику, печінці, нирках, легенях, підшлунковій залозі та крові за участю естераз і ліпаз, та приблизно 60% вихідної концентрації виводиться переважно з сечею у формі моноалкільних метаболітів та глюкуронідатів протягом 3–24 год. Ефекти фталатів залежать від хімічної сполуки, її вихідної концентрації, тривалості контакту та віку експонованої особи (Wittassek M. et al., 2011; Johns L.E. et al., 2015).

Метаболізовані моноефіри є біологічно активними, що визначає біотоксичні властивості безпосередньо вихідних фталатів, тому вони широко застосовуються як чутливі маркери для оцінки рівня експозиції фталатами, щоденного моніторингу та виявлення метаболічного профілю, а також для вивчення ймовірних медичних індивідуальних та популяційних ризиків (Koch H.M., Calafat A.M., 2009) (табл. 2).

Метаболіти фталатів можна виявити у плазмі крові, грудному молоці, слині, фолікулярній рідині яєчників, сім'яній та амніотичній рідині. Проте у сечі їх рівень у 5–100 разів вищий, ніж у крові та грудному молоці (Högberg J. et al., 2008). Тому сеча — найбільш зручна та чутлива біологічна матриця для визначення концентрації фталатів, поглинутих організмом, що дає можливість уникати проблем контамінації поширеними в навколишньому середовищі вихідними фталатами, а скринінгові дослідження сечі використовують у популяційних та епідеміологічних дослідженнях (Silva M.J. et al., 2004; Fromme H. et al., 2007).

### Ефекти фталатів на різних етапах онтогенезу людини

Згідно із сучасними даними, найкритичнішими періодами онтогенезу людини є пренатальний, натальний та пубертатний. Репродуктивна та ендокринна системи є першочерговими мішенями для біотоксичної дії фталатів (Sjoberg P. et al., 1986). Фталати активно впливають переважно на гонадо- та стероїдогенез у фетальний та неонатальний період та асоціюються з порушеннями репродуктивної сфери в пубертатний період (Jurewicz J., Hanke W., 2011).

Експозиція фталатами *in utero* підвищує ризики смертності при народженні, спричиняє порушення розвитку та фізіологічних проблем у подальшому житті за рахунок епігенетичних ефектів (Ponsonby A.L. et al., 2016) та змін в активності ендокринозалежних рецепторів PPAR- $\alpha$ ,  $\beta$  та  $\gamma$ , LXR- $\alpha$  та  $\beta$ , ER- $\alpha$  та  $\beta$ , AR та SHP (Rouiller-Fabre V. et al., 2015). Це може бути підґрунтям щодо формування проблем у репродуктивній сфері (у чоловіків — крипторхізм, гіпоспадія, рак яєчка, мала кількість сперматозоїдів, у жінок — переважно ановуляція, передчасна статева зрілість, порушення тривалості вагітності) (Vajkín I. et al., 2014).

Наслідками експозиції фталатами *in utero* є нестабільність геному за рахунок метилювання ДНК. У клітинах кордової крові новонароджених, у сечі матерів яких на пізніх строках вагітності (26 тиж гестації) виявлено підвищений рівень метаболітів DEHP, відзначають підвищену частку диференційно метилюваних сайтів ДНК (до 51%). Причому метилювані регіони ДНК відносять до генів, що відповідають за запальні реакції (*IRAK4* та *ESM1*), канцерогенез (*BRCA1* і *LASP1*), ендокринну функцію (*CNPY1*) та чоловічу фертильність (*IFT140*, *TESC* та *PRDM8*) (Solomon O. et al., 2017). У 8-річних хлопчиків, на відміну від дівчат, виявлено менш виражені ознаки гендерної поведінки, якщо в матерів на 26-му тижні гестації виявляли підвищений рівень метаболітів DBP — MIBP *in utero* (Percy Z. et al., 2016). Фетальна експозиція фталатами згодом проявлялась у дітей 5–8-річного віку у підвищенні індексу маси тіла та ожирінні незалежно від статі. Проте лише у хлопчиків неспецифічний метаболіт моно-(3-карбохурпропіл)фталате, виявлений у сечі матерів у III триместр вагітності, пов'язували із значними метаболічними розладами (Harley K.G. et al., 2017). Дія фталатів на плід підвищує ризик порушення толерантності до глюкози та формування цукрового діабету 2-го типу у дитячому віці (James-Todd T.M. et al., 2016a).

У деяких дослідженнях показано асоціацію між прекоцепційною дією фталатів та викиднями на ранніх строках вагітності або зменшенням маси тіла у новонароджених і такими ускладненнями при народженні, як гостра респіраторна недостатність, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, нейроімунної регуляції, відзначають порушення слуху, зору, рухової активності, а також когнітивну та комунікативну дисфункцію та послаблення статевозалежної поведінки (Butler A.S., Behrman R.E., 2007; Swan S.H. et al., 2010).

Вплив фталатів у неонатальний період, у малюковому та дитячому віці призводить до порушення когнітивного, неврологічного та репродуктивного розвитку, статевого диференціювання (Torraří J. et al., 1998), підвищує ризики репродуктивних проблем або формування гормонозалежного раку у зрілому віці (Swan S.H., 2008) та ожиріння (Buckley J.P. et al., 2016). Підвищена концентрація фталатів у грудному молоці є ризик-фактором розвитку різних типів

алергій та бронхіальної астми (Lodge C.J., Dharmage S.C., 2016). Їх дія асоціюється з порушеннями роботи печінки, нирок та є причиною тиреоїдної дисфункції у репродуктивному віці (Swan S.H., 2008).

У дорослих осіб дія фталатів асоціюється з розвитком патології ендокринної, бронхолегеневої, серцево-судинної систем та шлунково-кишкового тракту, відіграючи при цьому роль додаткових стимулів окисного стресу, запалення та канцерогенезу (Zarean M. et al., 2016).

### Вплив фталатів на репродуктивну сферу чоловіків

У чоловіків фталати впливають на сперматогенез, якість і кількість спермальних клітин (Rozati R. et al., 2002), призводять до зниження рівня тестостерону (Duty S.M. et al., 2005) та у значних концентраціях модулюють аномалії у репродуктивній сфері (Desdoits-Lethimonier C. et al., 2012). Особливості їх репродуктивних ефектів щодо чоловічого організму з'ясовано в експериментальних дослідженнях на лабораторних тваринах. Показано, що тестикулярний ефект фталатів полягає у їх впливі на клітини Сертолі та інші, які відповідають за ініціацію та підтримку сперматогенезу, що, ймовірно, може бути наслідком порушення клітинного циклу (Li L.H. et al., 2000), а також активації проапоптотичних факторів, зокрема експресії FasL- та Fas-білків та каспази-3 на фоні дефрагментації ДНК (Ichimura T. et al., 2003). Аномалії у репродуктивній системі чоловічого організму формуються на момент гестації та лактації. Вони характеризуються епідидимальною мальформацією або відсутністю епідидимісу, підвищенням ризику гіпоспадії, розвитком атрофії семіноносної труби та гіперплазією клітин Лейдіка, зокрема під дією DBP (Mylchreest E. et al., 2000), BBzP (Ema M. et al., 2003), DEHP та DINP (Gray L.E. et al., 2000) (табл. 3).

Крім того, DBP, BBzP, DEHP та DINP порушують роботу андрогенового рецептора та пригнічують синтез фетального тестостерону під час статевої диференціації (Parks L.G. et al., 2000). А у дорослих шурвів, що після одноразової експозиції DEHP у дозі до 1000 мг/кг маси тіла, підвищення рівня метаболіту MEHP асоціюється з експресією профілю генів, задіяних у сперматогенезі (*Cyp17a1*, *S StAR*) та метаболізмі холестеролу (*Dhcr7*) (Lahousse S.A. et al., 2006).

Незважаючи на значно меншу кількість досліджень, проведених серед людей чоловічої статі, на відміну від експериментальних

**Таблиця 2.** Фталати та відповідні метаболіти, що виводяться з сечею (Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, 2015)

Фталат	Абревіатура	Метаболіт, що екскретується з сечею	Абревіатура
Benzylbutyl phthalate	BzBP	Mono-benzyl phthalate (somemono-n-butyl phthalate)	MBzP
Dibutyl phthalates	DBP	Mono-n-butyl phthalate Mono-isobutyl phthalate	MnBP MIBP
Dicyclohexyl phthalate	DCHP	Mono-cyclohexyl phthalate	MCHP
Diethyl phthalate	DEP	Mono-ethyl phthalate	MEP
Di-2-ethylhexyl phthalates	DEHP	Mono-2-ethylhexyl phthalate Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate Mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate	MEHP MEHHP MEONHP MECPP
Di-isononyl phthalates	DINP	Mono-isononyl phthalate Monocarboxyocetyl phthalate	MNP MCOF
Di-isodecyl phthalate	DIDP	Mono-(carboxynonyl) phthalate	MCNP
Dimethyl phthalate	DMP	Mono-methyl phthalate	MMP
Di-n-octyl phthalates	DOP	Mono-(3-carboxypropyl) phthalate Mono-n-octyl phthalate	MCPP MOP

**Таблиця 3.** Експериментальний токсикоефект найпоширеніших фталатів (Hauser R., Calafat A.M., 2005)

Дієфір фталатів	Потенційний токсикоефект*
Butylbenzyl phthalate	Тестикулярна токсичність, крипторхізм, тератогенні ефекти, модуляція рівня стероїдних гормонів
Diethyl phthalate	Скорочення темпів росту, споживання їжі та збільшення маси органів
Di-n-butyl phthalate	Гепато-ренальні порушення, порушення розвитку та репродуктивних функцій, зменшення фетальної маси тіла, крипторхізм, гіпоспадія у самців
Di(2-ethylhexyl) phthalate	Гепатоцелюлярна карцинома, тестикулярна токсичність, ановуляція, тератогенний ефект, дефекти розвитку плода

\*Дані із застосуванням фталатів у концентрації до 1000 мг/кг маси тіла.

досліджень на лабораторних тваринах, результати цих робіт переважно зіставні й свідчать про те, що у чоловіків дія фталатів перш за все охоплює онтогенез тестикулярної функції.

У 2005 р. вперше привертну увагу на порушення тестикулярної функції, а саме зменшення аногенітальної відстані, на фоні збільшення маси тіла у хлопчиків малюкового віку внаслідок пренатальної експозиції фталатами, метаболіти яких попередньо виявляли у сечі вагітних ними матерів (MBP, MEP, MBzP та MiBP (Swan S.H. et al., 2005), та MEHP (Suzuki Y. et al., 2012). Також виявлено підвищення вірогідності розвитку гіпоспадії внаслідок фетальної дії фталатів (Ormond G. et al., 2009). Причому підґрунтям цих ефектів, ймовірно, є фталатозалежне зменшення продукції фетального тестостерону та порушення роботи клітин Сертолі на фоні дерегуляції соматичної експресії двох представників суперсімейства ядерних рецепторів LXRA та SREBP (1c та 2), які порушують експресію генів, залучених у гонадний синтез ліпідів та холестеролу, що доведено на культурі фетальних тестикулярних клітин (Muczynski V. et al., 2012).

Дія фталатів впливає на рівень тестостерону, лютеїнізуючого гормону та глобулінів, які зв'язують статеві гормони у хлопчиків у неонатальний період. У чоловіків репродуктивного віку рівні уринарних MBP, MBzP та MEHP асоціюються з рівнем репродуктивних біомаркерів, таких як об'єм, концентрація та рухомість спермальних клітин, цілісність їх хроматину та рівень у плазмі крові численних статевих гормонів, включаючи тестостерон (Jönsson B.A. et al., 2005). Проте нещодавні результати, отримані від різних популяційних груп чоловічого населення, достатньо суперечливі. Підтверджується лише те, що тільки гормональний статус може змінюватися під дією фталатів із довілля, проте класичні морфологічні зміни спермальних клітин, їх щільність, рухомість та загальний об'єм сперми можуть незначно змінюватися лише у чоловіків, які піддаються експозиції фталатами в особливих робочих умовах або місцях проживання, які контаміновані цими хімічними сполуками (Wirth J.J. et al., 2008; Thurston S.W. et al., 2016).

### Вплив фталатів на репродуктивну сферу жінок

У жінок фталати впливають на фолікуло- та стероїдогенез, можуть викликати безпліддя та передчасну недостатність яєчників. Останні є одним з органів ендокринної системи жіночого організму, таргетних щодо токсичної дії фталатів, який модулює формування та/чи функції фолікулів на декількох етапах їх розвитку. Ці хімічні сполуки порушують розвиток яєчників та ооцитів, прискорюють набір первинних фолікулів, пригнічують ріст антральних фолікулів, порушують дозрівання ооцитів та овуляцію, а також змінюють постовуляційні процеси. Дія фталатів *in utero* призводить до зміни профілю статевих гормонів у дівчат у перинатальний період, що є фактором розвитку гіпоестрогенії, гіпопрогестеронемії, та до пригнічення продукції естрадіолу зернистими ооцитами та лютеїнізуючого гормону у супроводі підвищення рівнів фолікулостимулюючого гормону (Lovekamp T.N., Davis B.J., 2001). Також дія фталатів асоціюється зі зниженням рівня антимюллерового гормону, результатом чого є зниження вірогідності запліднення у жінок фертильного віку (Hart R. et al., 2014).

Порушення продукції, секреції та дії чутливих статевих гормонів відбувається через альтерації фталатами відповідних мРНК, протеїнів, гормонозалежних ензимів та їх рецепторів, що пригнічує рівень естрадіолу (Hannon P.R., Flaws J.A., 2015). Вони посилюють набір первинних фолікулів за рахунок гіперактивації P13K-кіназного шляху, який негативно регулює життєздатність, стабільність і набір первинних фолікулів, що позначається на скороченні репродуктивного періоду (Hannon P.R. et al., 2014). На культурі антральних фолікулів миші показано, що DBP пригнічує фолікулярний зріст та знижує рівень мРНК циклінів D2, E1, A2 та B1 на фоні підвищення рівня циклінозалежного кіназного інгібітору p21, що порушує клітинний G1/S фазовий перехід та збільшує рівень експресії гена *BID*, який належить до родини антиапоптотичних BCL-2 генів та призводить до розвитку дозозалежної фолікулярної атрезії (Craig Z.R. et al., 2013).

У жінок репродуктивного віку хронічна експозиція фталатами у значній концентрації пов'язується зі зменшенням строків вагітності, високим ризиком викиднів (Heudorf U. et al., 2007), народженням недоношених немовлят, а також підвищує ризик таких ускладнень вагітності, як токсемія, прееклампсія, анемія (Tabacova S.L.R., Balabaeva L., 1999). При цьому підвищується вірогід-

ність формування фталат-простагландин/тромбоксан, фталат-інтерлейкін-1 хімічних зв'язувань, що в подальшому ініціює внутрішньочеревні реакції запалення та передчасні пологи (Latini G. et al., 2003). Молекулярним підґрунтям цього є активація STAT3/NF-kB2 (RelB/p52) сигнального комплексу, який негативно регулює плацентарні транскрипційні та проліферативні гени — *Ascl2*, *Esx1* та *Fosl1*, гени прозапалення та кортикотропін-релізінг гормон — *COX-2* та *CRH* (Wang X.K. et al., 2016) та їх білки, які активують проапоптотичні фактори — каспазу-3 та -8, експресію генів *Bax* і *Bcl-2* та їх відповідних білків (Zong T. et al., 2015). Фталати асоціюються з метилюванням ДНК у клітинах плаценти, що позначається на зменшенні маси тіла плода (Zhao Y. et al., 2016).

DEHP у жінок фертильного віку може бути фактором метаплазії, що провокує розвиток ендометріозу (Cobellis L. et al., 2003) та лейоміоми (Weuve J. et al., 2010). При цьому активуються місцеві прозапальні реакції за участю ядерного рецептора — PPAR- $\gamma$ , який відіграє певну роль у реалізації гінекологічних захворювань (Ren P. et al., 2015).

### Фталати як фактори нерепродуктивних порушень

Фталати негативно регулюють функцію щитоподібної залози. У ретроспективних дослідженнях на когорті жінок, які проходили лікування з приводу порушення репродуктивної функції, показано, що метаболіти DEHP асоціювалися з високим ризиком переривання вагітності у термін гестації до 20 тиж (Messerlian C. et al., 2016) на фоні зниження зв'язаного та вільного  $T_4$  при незмінних рівнях  $T_3$  і тиреостимулюючого гормону (Huang P.C. et al., 2016). В інших популяційних дослідженнях також показано, що метаболіти DEHP негативно асоціюються з рівнем  $T_4$  у дорослих жінок. Проте у дівчат віком до 18 років зміни функції щитоподібної залози супроводжуються порушеннями гомеостазу гормонів росту та асоціюються з іншими фталатами. Зокрема відзначено позитивну залежність між рівнями метаболітів BzBP та вільного тироксину в сечі та негативну — між вмістом цих самих метаболітів та інсуліноподібного фактора росту-1 (Huang H.B. et al., 2017).

Вплив фталатів на гомеостаз тиреоїдного гормону у пренатальний період пов'язують із порушенням нейророзвитку (Jagan M.L. et al., 2010). Показано, що високий рівень в амніотичній рідині моно(оксоізоніл) фталату асоціюється зі зменшенням окружності голови у новонароджених (Polanska K. et al., 2014), а у 3-річних дітей, експонованих фталатами *in utero*, виявляється порушення моторики, ментального розвитку та проблеми інтерналізації, у чийх матерів у III триместр вагітності виявлено у сечі підвищений вміст метаболітів DBP та BzBP (Whyatt R.M. et al., 2012). Також пренатальна експозиція фталатами у дітей дошкільного віку позначається на зниженні когнітивної функції та поведінкових розладах, таких як зниження рівня IQ, проблеми з увагою та низька соціальна комунікація (Ejaredar M. et al., 2015). При цьому може порушуватися функція та структурна пластичність гіпокампа, що є критичним для нейророзвитку у пре-, перинатальній та постнатальній період (Holahan M.R., Smith C.A., 2015).

Вплив фталатів, які пов'язують із побутовим пилом, призводить до запалення дихальних шляхів та підвищує ризик розвитку бронхіальної обструкції, астми, алергії та хронічного риніту (Vornhag C.G. et al., 2004). При дослідженні значних когорт дітей віком 2–7 років встановлено у дітей молодшого віку підвищену ймовірність бронхіальної обструкції, у доросліших — клінічні прояви захворювань дихальних шляхів у вигляді персистуючого кашлю, накопичення мокротиння та утруднення дихання. Це пов'язують із використанням у домівок покриттів для підлоги та стін із матеріалів, що містять ПВХ (Jaakkola J.J.K. et al., 2000). Наприклад, підвищення вмісту BzBP та DEHP у домашньому пилю призводить до алергічних/астматичних проявів у дітей віком 3–8 років (Kolarik V. et al., 2008), що може бути наслідком імовірних ад'ювантних ефектів фталатів відносно  $Th_2$ -залежної імунологічної відповіді, оскільки в алергічних суб'єктах із респіраторними проявами відзначено пригнічення гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора та інтерлейкіну-6. Такі порушення формуються залежно від дози, тривалості дії фталату, тканини-мішені та періоду розвитку організму (Deutschle T. et al., 2014).

На сьогодні існує доказова база переважно експериментальних досліджень, в яких показано, що фталати асоціюються з інсу-

лінорезистентності, ожирінням, що призводить до кардіоваскулярних захворювань (Goodman M. et al., 2014).

У результаті 10-тижневої експозиції DEHP самиць мишей, резистентних до ожиріння, у тварин відбувалося збільшення маси тіла, порушення інсулінової толерантності, зміни у рівнях циркулюючого адипонектину та експресії естрогену на фоні підвищення концентрації фосфоліпідів та карнітину. *In vitro* на культурі клітин 3T3-L1 встановлено, що DEHP порушує інсулінову толерантність, але не впливає на метаболізм глюкози (Klötting N. et al., 2015). В інших дослідженнях на щурах показано, що DEHP може індукувати жирову трансформацію печінки протягом 8 тиж за рахунок активації ліпопероксидації та вивільнення прозапальних факторів у гепатоцитах, що порушує синтезуючу функцію печінки (Chen H. et al., 2016).

Порушення толерантності до глюкози внаслідок дії фталатів може бути підґрунтям щодо розвитку інсулінорезистентності та метаболічного синдрому. Про це свідчать дані, отримані від 2719 учасників віком 20–80 років протягом 2001–2010 рр. за програмою «National Health and Nutrition Examination Survey» (NHANES), згідно з якими у 32% осіб з ознаками метаболічного синдрому виявлено підвищений вміст метаболітів MBzP, DBP, DEP та DEHP у сечі. Причому характерною відзнакою було те, що метаболічний синдром та інсулінорезистентність у чоловіків незалежно від віку пов'язували з підвищеною концентрацією в сечі метаболітів DEHP, а у жінок — із вмістом MBzP у період менопаузи (James-Todd T.M. et al., 2016b). В основу розвитку інсулінорезистентності покладена дерегуляція експресії критичних генів, залучених у шляхи інсулінового сигналіngu на критичних етапах розвитку. Експериментально показано, що при експозиції фталатами *in utero* відбувається пригнічення дії інсулінового рецептора та активації фосфорилування IRS-1 по *Ser636/639*. Це перешкоджало зв'язуванню вивільнених ефektorів, негативного регулятора (PTEN) PIP3 та фосфорильованого транспортера глюкози Glut4 у супроводі збільшення ДНК-метилування по MYOD-зв'язаному сайту, який регулює м'язову диференціацію (Rajesh P., Balasubramanian K., 2014). У період лактації дія DEHP також призводить до порушення інсулінової сигнальної трансдукції, що супроводжується підвищенням рівня глюкози у крові та у кардіоміоцитах. При цьому відзначають зниження рівня інсулінового рецептора та IRS-1 у супроводі змін фосфорилування IRS-1 по *Tyr632*, фосфорилування Akt по *Ser473*, плазматичного мембранного транспортера глюкози — Glut4, поглинання клітинами (14)C-2-деоксиглюкози та окиснення (14)C-глюкози у супроводі нормальних рівнів Akt та протеїну Glut4 у цитозолі кардіоміоцитів (Mangala Priya V. et al., 2014).

### Фталати як ініціатори оксидативного стресу

Фталати — вагомі ефektorи оксидативного стресу та загальної реакції. Так, за узагальненими даними програми NHANES, отриманими від 10 026 пацієнтів, виявлено асоціацію між рівнями білірубину, лужної фосфатази, феритину та загальної кількості нейтрофілів із метаболітами DEHP, DBP, DOP та BzBP (Ferguson K.K. et al., 2012). *In vitro* на культурах клітин HepG2 показано, що фталатні моноєфіри та дієфіри, зокрема MEHP, здатні індукувати проліферацію лейкоцитів та продукцію реактивних форм кисню (Chen X. et al., 2012) на фоні оксидативного порушення ДНК та активації p53-і каспаза-3-залежного апоптозу (Yang G. et al., 2012). У деяких дослідженнях у дорослих та дітей виявлено зв'язки між рівнем фталатних метаболітів та маркерами оксидативного стресу (гамма-глутамілтрансфераза, малондальдегід та ізопростан — маркерами ліпопероксидації), а також рівнем 8-гідроксидеоксигуанозину — маркера окисної деструкції ДНК (Ferguson K.K. et al., 2014).

### Канцерогенні властивості фталатів

Сучасні дані свідчать про те, що фталати можуть виступати як фактори канцерогенезу. Міжнародною агенцією з дослідження раку (International Agency for Research on Cancer — IARC) задекларовано, що DEHP — «можливий канцероген для людини». Численними експериментальними дослідженнями показано, що DEHP та інші фталати у значній концентрації є канцерогенами щодо печінки, легень, нирок та ендокринзалежних органів репродуктивної системи (Rusyn I., Corton J.C., 2012).

Клінічні дані відносно канцерогенних властивостей фталатів залишаються обмеженими у зв'язку з браком адекватної оцінки рівнів експозиції як окремих токсикантів, так і їх міксів. Проте з'являються дослідження, які вказують на залежність між експо-

зицією DEHP та підвищенням смертності від раку яєчка (Hardell L. et al., 1997), підшлункової залози (Selenskas S. et al., 1995) та респіраторного тракту (Hagmar L. et al., 1900), множинної мієломи (Heinerman E.F. et al., 1992), а також вони пов'язуються з підвищенням ризику раку молочної залози (Lopez-Carrillo L. et al., 2010) та гепатобластоми у дітей (Reynolds P. et al., 2004).

Плеотропні канцерогенні ефекти фталатів, зокрема DEHP, BzBP, DBP та BzBP, здійснюються за рахунок стимуляції, проліферації, міграції та інвазії злویкісних клітин. В експерименті на лабораторних тваринах показано, що вони діють через пероксисомально-проліферативний шлях, активуючи при цьому ліганд-активовані ядерні фактори транскрипції — PPAR- $\alpha$ , - $\beta$  та - $\gamma$ , які регулюють експресію численних генів та відіграють певну роль у ліпідному і карбогідратному метаболізмі та у формуванні пухлин через, наприклад, зміни сигналіngu інсуліноподібного фактора росту — IGF-1 (Belfiore A. et al., 2009).

Останнім часом експериментально доведено, що канцерогенні ефекти фталатів здійснюються за рахунок модуляції молекулярних механізмів у клітинах-мішенях. Так, на культурі MCF-7 клітин раку молочної залози людини показано, що BzBP активує експресію естрогенового рецептора метилування його гена (Kang S.C., Lee B.M., 2005), що є фактором розвитку раку молочної залози. У культурі клітин HepG2 DEHP призводить до прегнан-Х-рецепторної транскрипції CYP 3A4 та активації *MDR1* гена, який порушує метаболізм стероїдів та ксенобіотиків і призводить до лікарської резистентності у хворих онкологічного профілю (Takeshita A. et al., 2006). У гепатоцитах людини DEHP активує конститутивний андростановий рецептор, який пришвидшує транскрипцію *CYP2B6* та *CYP3A4* генів цитохрому P450 (DeKeyser J.G. et al., 2009), що порушує метаболізм ксенобіотиків в печінці. А в експерименті на рекомбінантних клітинах миші (Hera 1.12cR), показано, що цей фталат модулює арильний гідрокарбонний рецептор (Krüger T. et al., 2008), що впливає на експресію *CYP 1A1* гена-мішені, який відповідальний за біоактивацію низки проканцерогенних генів (Voskoboinik I. et al., 1997) на PPAR- $\alpha$ -опосередований манер (Shaban Z. et al., 2004). У клітинах тестикулярної ембріональної карциноми метаболіт MEHP призводить до активації проонкогенного *c-myc* гена, ключового регулятора *hTERT* транскрипції (фермент, який використовується як матриця для зворотної транскрипції під час подовження тіломер) — при канцерогенезі, через його взаємодію із ДНК-зв'язувальним білком для подальшої активації транскрипції цього гена. Інші метаболіти MBP та MBzP також регулюють *c-myc* ген, що впливає на підтримку довжини тіломер і спричиняє проліферацію та інвазію естроген-негативних клітин раку молочної залози (Hsieh T.H. et al., 2012), що може бути зумовлено P13K/Akt-залежною дерегуляцією експресії гена *hTERT* та/чи обмеження активації його експресії. Це позначається на затримці укорочення довжини тіломер і, тим самим, формуванні іммуортації пухлинних клітин (Daniel M. et al., 2012). Іншими дослідженнями показано, що метаболіт MEHP сприяє гіперекспресії *c-myc* — протеїну, який в онкогенезі асоціюється із прогресією клітинного циклу, апоптозом, клітинною трансформацією та дерегуляцією генів адгезії та транскрипції і їх відповідних білків, таких як GJA1, вінкуліну, клаудину-6,  $\beta$ -катеніну 1 та ДНК-зв'язаного протеїну, у супроводі активації металопротеїнази-2 (Yao P.L. et al., 2012). На моделі клітин лінії MDA-MB-231 аденокарциноми молочної залози людини показано, що ці фталати призводять до зазначених ефектів шляхом дерегуляції дендритних клітин моноцитарного походження та гіперпродукції прозапальних цитокінів, зокрема NF- $\kappa$ B та металопротеїназ-2/-9, які асоціюються із метастазуванням та пухлинною прогресією (Yao P.L. et al., 2012; Hsu Y.L. et al., 2016).

### Висновок

Наведені дані свідчать, що внаслідок широкого використання фталатів, переважно DEHP, у сучасному житті та легкої контамінації ними докілья людина зазнає щоденної дії фталатів шляхом парентерального поглинання, інгаляції, дермального контакту, під час надання медичної допомоги та в окремих випадках — при застосуванні деяких лікарських засобів.

Фталати мають короткий біологічний напівперіод існування, швидко метаболізуються, не акумулюються в організмі людини та переважно екскретуються з сечею. Тому метаболіти в сечі є хорошими біомаркерами для оцінки експозиції як окремими речовинами, так і їх міксами.

В коло біологічної дії фталатів входить, перш за все, репродуктивна сфера та ендокринозалежні органи, внаслідок чого на сьогодні вони визнані як порушники ендокринної системи. Це стало поштовхом для розробки низки законодавчих актів та регламентуючих документів, зокрема у США та ЄС, для врегулювання їх виробництва, використання у споживацьких товарах, зменшення контамінації ними довілля, а також для подальших медико-біологічних пошуків нових точок терапевтичного прикладання у механізмах їх дії на організм людини.

Численними дослідженнями різної категорії показано, що фталати призводять до антиандроєних, антиестроєних й анти-тиреїдних ефектів, дефектів нейророзвитку та поведінкових змін, порушень при статевій диференціації, формування репродуктивних аномалій, які найактивніше проявляються на найчутливіших етапах розвитку: фетальний > перипубертатний > дорослий (зрілий).

Отримані дані у минулому десятиріччі стали поштовхом для розробки та проведення нових пошуків, спрямованих на виявлення особливостей молекулярних механізмів дії моноєфірних метаболітів фталатів на клітинному, субклітинному та молекулярному рівнях для оцінки змін клітинного мікрооточення, внутрішньої та міжклітинної сигналіну та їх можливої реалізації на організмі та організменному рівнях. Це дозволило отримати нові свідчення про роль фталатів у формуванні стійких алергічних реакцій, астми, різних імунодефіцитних станів та метаболічних розладів (метаболічного синдрому та цукрового діабету). Також показано, що дія фталатів (зокрема найбільш поширеного DEHP і/або його метаболітів) створює підґрунтя щодо розвитку захворювань бронхолегеневої, серцево-судинної систем, нирок та шлунково-кишкового тракту та підвищує ризики їх реалізації. Активно ведуться пошуки для встановлення зв'язків між фталатами та онкогенезом, а експериментальними дослідженнями демонструються їх геномні ефекти. Проте залишаються проблеми браку епідеміологічних даних та досліджень на когортах осіб певних територій та регіонів, постають питання потенційних латентних і трансгенераційних ефектів, в тому числі епігенетичної модифікації внаслідок експозиції фталатами. Залишаються питання особливостей розвитку екологічно пов'язаних захворювань фетального походження у зрілому віці, що створює необхідність роз'яснення фталатасоційованих механізмів у формуванні віддалених генетичних, метаболічних, демографічних та екологічних наслідків, які спричиняють погіршення якості життя як окремого індивідуума, так і популяції в цілому.

### Список використаної літератури

**Bajkin I., Bjelica A., Icin T. et al.** (2014) Effects of phthalic acid esters on fetal health. *Med Pregl.*, 67(5–6): 172–175.

**Becker K., Seiwert M., Angerer J. et al.** (2004) DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, 207(5): 409–417.

**Belfiore A., Genua M., Malaguarnera R.** (2009) PPAR-γ Agonists and Their Effects on IGF-1 Receptor Signaling: Implications for Cancer. *PPAR Res.*, 2009: 830501.

**Berge A., Cladiere M., Gasperi J. et al.** (2013) Meta-analysis of environmental contamination by phthalates. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 20(11): 8057–8076.

**Bornehag C.G., Sundell J., Weschler C.J. et al.** (2004) The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Environ. Health Perspect.*, 112(14): 1393–1397.

**Buchta C., Bittner C., Heinal H. et al.** (2005) Transfusion-related exposure to the plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate in patients receiving plateletpheresis concentrates. *Transfusion*, 45: 798–802.

**Buckley J.P., Engel S.M., Braun J.M. et al.** (2016) Prenatal phthalate exposures and body mass index among 4- to 7-year-old children: a pooled analysis. *Epidemiol.*, 27(3): 449–458.

**Bui T.T., Giovanoulis G., Cousins A.P. et al.** (2015) Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters. *Sci. Total. Environ.*, 15(541): 451–467.

**Butler A.S., Behrman R.E.** (2007) *Preterm Birth. Causes, Consequences, and Prevention.* National Academies Press (US), Washington (DC), 790 p.

**Calafat A.M., Needham L.L., Silva M.J. et al.** (2004) Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics*, 113: e429–e434.

**Center for Devices and Radiological Health** (2001) Safety Assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices (<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../UCM080457.pdf>).

**Chen H., Zhang W., Rui B.B. et al.** (2016) Di(2-ethylhexyl) phthalate exacerbates non-alcoholic fatty liver in rats and its potential mechanisms. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 42: 38–44.

**Chen X., Wang J., Qin Q. et al.** (2012) Mono-2-ethylhexyl phthalate induced loss of mitochondrial membrane potential and activation of Caspase3 in HepG2 cells. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 33(3): 421–430.

**Cobellis L., Latini G., DeFelice C. et al.** (2003) High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Human Reprod.*, 18(7): 1512–1515.

**Craig Z.R., Hannon P.R., Wang W. et al.** (2013) Di-n-Butyl phthalate disrupts the expression of genes involved in cell cycle and apoptotic pathways in mouse ovarian antral follicles. *Biol. Reprod.*, 88(1): 23.

**Daniel M., Peek G.W., Tollefsbol T.O.** (2012) Regulation of the human catalytic subunit of telomerase (hTERT). *Gene*, 49: 135–146.

**DeKeyser J.G., Stagliano M.C., Auerbach S.S. et al.** (2009) Di(2-ethylhexyl) phthalate is a highly potent agonist for the human constitutive androstane receptor splice variant CAR2. *Mol. Pharmacol.*, 75(5): 1005–1013.

**Desdoits-Lethimonier C., Albert O., Le B.B. et al.** (2012) Human testis steroidogenesis is inhibited by phthalates. *Human Reprod.*, 27(5): 1451–1459.

**Deuschle T., Reiter R., Butte W. et al.** (2014) A controlled challenge study on di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in house dust and the immune response in human nasal mucosa of allergic subjects. *Environ. Health Perspect.*, 116(11): 1487–1493.

**Doull J., Cattley R., Elcombe C. et al.** (1999) A cancer risk assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate: application of the new U.S. EPA risk assessment guidelines. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 29(3): 327–357.

**Duty S.M., Calafat A.M., Silva M.J. et al.** (2005) Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. *Human Reprod.*, 20(3): 604–610.

**Ejaredar M., Nyanza E.C., Ten E.K., Dewey D.** (2015) Phthalate exposure and children's neurodevelopment: a systematic review. *Environ. Res.*, 142: 51–60.

**Emm M., Miyawaki E., Hirose A., Kamata E.** (2003) Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate. *Reprod. Toxicol.*, 17(4): 407–412.

**Eurocases** (2004) Commission Directive 2004/93/EC of 21 September 2004 amending Council Directive 76/768/EEC for the purpose of adapting its Annexes II and III to technical progress (<http://freecases.eu/Doc/LegalAct/3679431>).

**European Chemicals Agency** (2013) General report ([https://echa.europa.eu/documents/10162/13560/mb\\_04\\_2014\\_general\\_report\\_2013\\_en.pdf/e9ac1c75-3655-47db-a29e-e21b1351a0f1](https://echa.europa.eu/documents/10162/13560/mb_04_2014_general_report_2013_en.pdf/e9ac1c75-3655-47db-a29e-e21b1351a0f1)).

**European Parliament and of the Council** (2014) Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC (Text with EEA relevance) (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/?uri=CELEX%3A02006R1907-20140410>).

**Ferguson K.K., Cantonwine D.E., Rivera-González L.O. et al.** (2014) Urinary phthalate metabolite associations with biomarkers of inflammation and oxidative stress across pregnancy in puerto rico. *Environ. Sci. Technol.*, 48(12): 7018–7025.

**Ferguson K.K., Loch-Carusio R., Meeker J.D.** (2012) Exploration of oxidative stress and inflammatory markers in relation to urinary phthalate metabolites: NHANES 1999–2006. *Environ. Sci. Technol.*, 46(1): 477–485.

**Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals** (2015) ([https://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/fourthreport\\_updatedtables\\_feb2015.pdf](https://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/fourthreport_updatedtables_feb2015.pdf)).

**Fromme H., Bolte G., Koch H.M. et al.** (2007) Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 210: 21–33.

**Giam C.S., Chan H.S., Neff G.S., Atlas E.L.** (1978) Phthalate Ester plasticizers: a new class of marine pollutant. *Science*, 199(4327): 419–421.

**Goodman M., Lakind J.S., Mattison D.R.** (2014) Do phthalates act as obesogens in humans? A systematic review of the epidemiological literature. *Crit. Rev. Toxicol.*, 44(2): 151–175.

**Gray L.E., Ostby J., Furr J. et al.** (2000) Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol. Sci.*, 58(2): 350–365.

**Guidance for Industry Limiting the Use of Certain Phthalates as Excipients in CDER-Regulated Products** (2012) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (<https://www.fda.gov/downloads/20D/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM294086.pdf>).

**Hagmar L., Akesson B., Nielsen J. et al.** (1990) Mortality and cancer morbidity in workers exposed to low levels of vinyl chloride monomer at a polyvinyl chloride processing plant. *Am. J. Ind. Med.*, 17: 553–565.

**Hannon P.R., Flaws J.A.** (2015) The effects of phthalates on the ovary. *Front Endocrinol.*, 6(8): 1–19.

**Hannon P.R., Peretz J., Flaws J.A.** (2014) Daily exposure to Di(2-ethylhexyl) phthalate alters estrous cyclicity and accelerates primordial follicle recruitment potentially via dysregulation of the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in adult mice. *Biol. Reprod.*, 90(6): 136.

**Hardell L., Ohlson C.G., Fredrikson M.** (1997) Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor for testicular cancer evaluated in a case-control study. *Int. J. Cancer*, 73(6): 828–830.

- Harley K.G., Berger K., Rauch S. et al.** (2017) Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity. *Pediatr. Res.*, 82(3): 405–415.
- Hart R., Doherty D.A., Frederiksen H. et al.** (2014) The influence of antenatal exposure to phthalates on subsequent female reproductive development in adolescence: a pilot study. *Reproduc.*, 147(4): 379–390.
- Hauser R., Calafat A.M.** (2005) Phthalates and human health. *Occup. Environ. Med.*, 62(11): 806–818.
- Heineman E.F., Olsen J.H., Potter L.M. et al.** (1992) Occupational risk factors for multiple myeloma among Danish men. *Cancer Causes Control*, 3(6): 555–568.
- Hernandez-Diaz S., Mitchell A.A., Kelley K.E. et al.** (2009) Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environ. Health Perspect.*, 117(2): 185–189.
- Hernandez-Diaz S., Su Y.C., Mitchell A.A. et al.** (2013) Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age. *Reprod. Toxicol.*, 37: 1–5.
- Heudorf U., Mersch-Sundermann V., Angerer J.** (2007) Phthalates: toxicology and exposure. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 210(5): 623–634.
- Högberg J., Hanberg A., Berglund M. et al.** (2008) Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environ. Health Perspect.*, 116(3): 334–339.
- Holahan M.R., Smith C.A.** (2015) Phthalates and neurotoxic effects on hippocampal network plasticity. *Neurotoxicol.*, 48: 21–34.
- Hsieh T.H., Tsai C.F., Hsu C.Y. et al.** (2012) Phthalates induce proliferation and invasiveness of estrogen receptor-negative breast cancer through the AhR/HDAC6/c-myc signaling pathway. *FASEB J.*, 26: 778–787.
- Hsu Y.L., Hsieh C.J., Tsai E.M. et al.** (2016) Didymin reverses phthalate ester-associated breast cancer aggravation in the breast cancer tumor microenvironment. *Oncol. Lett.*, 11(2): 1035–1042.
- Huang H.B., Pan W.H., Chang J.W. et al.** (2017) Does exposure to phthalates influence thyroid function and growth hormone homeostasis? The Taiwan Environmental Survey for Toxicants (TEST) 2013. *Environ. Res.*, 153: 63–72.
- Huang P.C., Tsai C.H., Liang W.Y. et al.** (2016) Early Phthalates exposure in pregnant women is associated with alteration of thyroid hormones. *PLoS One*, 11(7): 1–18.
- Ichimura T., Kawamura M., Mitani A.** (2003) Co-localized expression of FasL, Fas, Caspase-3 and apoptotic DNA fragmentation in mouse testis after oral exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicol.*, 194(1–2): 35–42.
- Jaakkola J.J.K., Verkasalo P.K., Jaakkola N.** (2000) Plastic wall materials in the home and respiratory health in young children. *Am. J. Public Health*, 90(5): 797–799.
- James-Todd T.M., Huang T., Seely E.W., Saxena A.R.** (2016a) The association between phthalates and metabolic syndrome: the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2010. *Environ. Health*, 15: 52.
- James-Todd T.M., Meeker J.D., Huang T. et al.** (2016b) Pregnancy urinary phthalate metabolite concentrations and gestational diabetes risk factors. *Environ. Int.*, 96: 118–126.
- Johns L.E., Cooper G.S., Galizia A., Meeker J.D.** (2015) Exposure assessment issues in epidemiology studies of phthalates. *Environ. Int.*, 85: 27–39.
- Jönsson B.A., Richthoff J., Rylander L. et al.** (2005) Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiol.*, 16: 487–493.
- Jugan M.L., Levi Y., Blondeau J.P.** (2010) Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology. *Biochem. Pharmacol.*, 79(7): 939–947.
- Jurewicz J., Hanke W.** (2011) Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 24(2): 115–141.
- Kang S.C., Lee B.M.** (2005) DNA methylation of estrogen receptor alpha gene by phthalates. *Toxicol. Environ. Health*, 68(23–24): 1995–2003.
- Kavlock R., Boekelheide K., Chapin R. et al.** (2002) NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Reprod. Toxicol.*, 16(5): 529–653.
- Keller B.O., Davidson A.G., Innis S.M.** (2009) Phthalate metabolites in urine of CF patients are associated with use of enteric-coated pancreatic enzymes. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 27(3): 424–427.
- Kelley K.E., Hernández-Díaz S. et al.** (2012) Identification of phthalates in medications and dietary supplement formulations in the United States and Canada. *Environ. Health Perspect.*, 120: 379–384.
- Keresztes S., Tatár E., Czégény Z., Záray G., Mihucz V.G.** (2013) Study on the leaching of phthalates from polyethylene terephthalate bottles into mineral water. *Sci. Total Environ.*, 458–460: 451–458.
- Klötting N., Hesselbarth N., Gericke M. et al.** (2015) Di-(2-Ethylhexyl)-Phthalate (DEHP) Causes Impaired Adipocyte Function and Alters Serum Metabolites. *PLoS One*, 10(12): 1–19.
- Koch H.M., Calafat A.M.** (2009) Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 364(1526): 2063–2078.
- Koch H.M., Drexler H., Angerer J.** (2003) An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 206(2): 77–83.
- Kolarik B., Naydenov K., Larsson M. et al.** (2008) The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ. Health Perspect.*, 116(1): 98–103.
- Krüger T., Long M., Bonefeld-Jørgensen E.C.** (2008) Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicol.*, 246(2–3): 112–123.
- Lahousse S.A., Wallace D.G., Liu D. et al.** (2006) Testicular gene expression profiling following prepubertal rat mono-(2-ethylhexyl)phthalate exposure suggests a common initial genetic response at fetal and prepubertal ages. *Toxicol. Sci.*, 93(2): 369–381.
- Latini G., De Felice C., Presta G. et al.** (2003) In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate and duration of human pregnancy. *Environ. Health Perspect.*, 111: 1783–1785.
- Li L.H., Jester W.F., Laslett A.L., Orth J.M.** (2000) A single dose of di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces Sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 166(6): 222–229.
- Lodge C.J., Dharmage S.C.** (2016) Breastfeeding and perinatal exposure, and the risk of asthma and allergies. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 16(3): 232–236.
- Lopez-Carrillo L., Hernandez-Ramirez R.U., Calafat A.M. et al.** (2010) Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ. Health Perspect.*, 118(4): 539–544.
- Lovekamp T.N., Davis B.J.** (2001) Mono-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses aromatase transcript levels and estradiol production in cultured rat granulosa cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 172(3): 217–224.
- Mackintosh C.E., Maldonado J., Hongwu J.** (2004) Distribution Of Phthalate Esters in a marineaquatic foodweb: comparison polychlorinated biphenyls. *Environ. Sci. Technol.*, 38(7): 2011–2020.
- Mangala Priya V., Mayilvanan C., Akilavalli N. et al.** (2014) Lactational exposure of phthalate impairs insulin signaling in the cardiac muscle of F1 female albinorats. *Cardiovasc. Toxicol.*, 14(1): 10–20.
- Martine B., Marie-Jeanne T., Cendrine D. et al.** (2013) Assessment of adult human exposure to phthalate esters in the urban centre of Paris. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 90(1): 91–96.
- Mayer F.L., Stalling D.L., Johnson J.L.** (1972) Phthalate Esters As Environmental Contaminants. *Nature*, 238(5364): 411–413.
- Messerlian C., Wylie B.J., Minguez-Alarcon L. et al.** (2016) Urinary concentrations of phthalate metabolites and pregnancy loss among women conceiving with medically assisted reproduction. *Epidemiol.*, 27(6): 879–888.
- Muczynski V., Lecureuil C., Messiaen S. et al.** (2012) Cellular and molecular effect of MEHP involving LXRs in human fetal testis and ovary. *PLoS One*, 7: e48266.
- Mylichreest E., Wallace D.G., Cattley R.C., Foster P.M.** (2000) Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl)phthalate during late gestation. *Toxicol. Sci.*, 55(1): 143–151.
- Official Journal of the European Communities Decision 198/815/EU** (1999) European Commission: European Union Scientific Committee on Toxicology, Ecotoxicology, and the Environment.
- Ormond G., Nieuwenhuijsen M.J., Nelson P. et al.** (2009) Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environ. Health Perspect.*, 117: 303–307.
- Parks L.G., Ostby J.S., Lambright C.R. et al.** (2000) The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol. Sci.*, 58(2): 339–349.
- Percy Z., Xu Y., Sucharew H. et al.** (2016) Gestational exposure to phthalates and gender-related play behaviors in 8-year-old children: an observational study. *Environ. Health*, 15(1): 87.
- Polanska K., Ligocka D., Sobala W., Hanke W.** (2014) Effect of environmental phthalate exposure on pregnancy duration and birth outcomes. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 29(4): 683–697.
- Ponsonby A.L., Symeonides C., Vuillermin P. et al.** (2016) Epigenetic regulation of neurodevelopmental genes in response to in utero exposure to phthalate plastic chemicals: How can we delineate causal effects? *Neurotoxicol.*, 55: 92–101.
- Rajesh P., Balasubramanian K.** (2014) Phthalate exposure in utero causes epigenetic changes and impairs insulin signalling. *J. Endocrinol.*, 223(1): 47–66.
- Ren P., Zhang Y., Huang Y. et al.** (2015) Functions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) in gynecologic disorders. *Clin. Med. Insights. Oncol.*, 9: 43–49.
- Reynolds P., Urayama K.Y., Von Behren J., Feusner J.** (2004) Birth characteristics and hepatoblastoma risk in young children. *Cancer*, 101(1): 206–210.
- Rhodes C., Orton T.C., Pratt I.S. et al.** (1986) Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man. *Environ. Mental Health Perspectives.*, 65: 299–307.
- Rouiller-Fabre V., Guerin M.J., N'Tumba-Byn T. et al.** (2015) Nuclear Receptors and Endocrine Disruptors in Fetal and Neonatal Testes: A Gapped Landscape. *Front Endocrinol. (Lausanne)*, 6(58): 1–13.
- Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.** (2006) Handbook of pharmaceutical excipients with CD-ROM/Book Package Hardcover. McGraw-Hill Medical, 5 Ed., 850 p.

**Rozati R., Reddy P.P., Reddanna P., Mujtaba, R.** (2002) Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility. *Fertil. Steril.*, 76(6): 1187–1194.

**Rusyn I., Corton J.C.** (2012) Mechanistic considerations for human relevance of cancer hazard of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Mutat. Res.*, 750(2): 141–158.

**Sears J.K., Darby J.R.** (1982) *The Technology of Plasticizers*. Wiley, Hoboken NJ, 1180 p.

**Seckin E., Fromme H., Völkel W.** (2009) Determination of total and free mono-n-butyl phthalate in human urine samples after medication of a di-n-butyl phthalate containing capsule. *Toxicol. Lett.*, 188: 33–37.

**Selenskas S., Teta M.J., Vitale J.N.** (1995) Pancreatic cancer among workers processing synthetic resins. *Am. J. Ind. Med.*, 28: 385–398.

**Shaban Z., El-Shazly S., Ishizuka M. et al.** (2004) PPAR $\alpha$ -dependent modulation of hepatic CYP1A by clofibrate in rats. *Arch. Toxicol.*, 78(9): 496–507.

**Silva M.J., Barr D.B., Reidy J.A. et al.** (2004) Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2000. *Environ. Health Perspect.*, 112: 331–338.

**Joberg P., Lindqvist N.G., Ploen L.** (1986) Age-dependent response of the rat testes to di(2-ethylhexyl) phthalate. *Environ. Health Perspect.*, 65: 237–242.

**Solomon O., Yousefi P., Huen K. et al.** (2017) Prenatal phthalate exposure and altered patterns of DNA methylation in cord blood. *Environ. Mol. Mutagen.*, 58(6): 398–410.

**Suzuki Y., Yoshinaga J., Mizumoto Y. et al.** (2012) Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int. J. Androl.*, 35: 236–244.

**Swan S.H.** (2008) Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ. Res.*, 108: 177–184.

**Swan S.H., Liu F., Hines M. et al.** (2010) Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. *Int. J. Androl.*, 33(2): 259–269.

**Swan S.H., Main K.M., Liu F. et al.** (2005) Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure. *Environ. Health Perspect.*, 113(8): 1056–1061.

**Tabacova S.L.R., Balabaeva L.** (1999) Maternal exposure to phthalates and complications of pregnancy. *Epidemiol. (Suppl. 10)*: S127.

**Takeshita A., Inagaki K., Igarashi-Migitaka J. et al.** (2006) The endocrine disrupting chemical, diethylhexyl phthalate, activates MDR1 gene expression in human colon cancer LS174T cells. *J. Endocrinol.*, 190(3): 897–902.

**Tan G.H.** (1995) Residue level soft phthalate esters in water and sediment samples from the Klang River basin. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 54(2): 171–176.

**Thurston S.W., Mendiola J., Bellamy A.R. et al.** (2016) Phthalate exposure and semen quality in fertile US men. *Andrology*, 4(4): 632–638.

**Toppari J., Skakkebaek N.E.** (1998) Sexual differentiation and environmental endocrine disruptors. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*, 12(1): 143–156.

**Voskoboinik I., Ooi S.G., Drew R., Ahokas J.T.** (1997) Peroxisome proliferators increase the formation of BPDE-DNA adducts in isolated rat hepatocytes. *Toxicol.*, 122(1–2): 81–91.

**Wang X.K., Agarwal M., Parobchak N. et al.** (2016) Mono-(2-Ethylhexyl) phthalate promotes pro-labor gene expression in the human placenta. *PLoS One*, 11(1): 1–12.

**Wargo J., Cullen M.R., Taylor H.S.** (2008) Plastics that may be Harmful to Children and Reproductive Health ([http://www.ehpi.org/ehpi\\_plastics\\_report\\_2008.pdf](http://www.ehpi.org/ehpi_plastics_report_2008.pdf)).

**Weuve J., Hauser R., Calafat A.M. et al.** (2010) Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: findings from NHANES, 1999–2004. *Environ. Health Perspect.*, 118(6): 825–832.

**Weuve J., Sanchez B.N., Calafat A.M. et al.** (2006) Exposure to phthalates in neonatal intensive care unit infants: urinary concentrations of monoaromatic oxidative metabolites. *Environ. Health Perspect.*, 114(9): 1424–1431.

**Whyatt R.M., Liu X., Rauh V.A. et al.** (2012) Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environ. Health Perspect.*, 120(2): 290–295.

**Wilkes Ch.E., Summers J.W., Daniels Ch.A. (Eds.)** (2005) *PVC Handbook*. Hanser Publishers, Munich, 723 p.

**Wirth J.J., Rossano M.G., Potter R. et al.** (2008) A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality. *Syst. Biol. Reprod. Med.*, 54: 143–154.

**Wittassek M., Koch H.M., Angerer J., Bruning T.** (2011) Assessing exposure to phthalates – the human biomonitoring approach. *Mol. Nutr. Food. Res.*, 55(1): 7–31.

**Wu W., Zhou F., Wang Y. et al.** (2017) Phthalate levels and related factors in children aged 6–12 years. *Environ. Pollut.*, 220(Pt. B): 990–996.

**Yang G., Zhou X., Wang J. et al.** (2012) MEHP-induced oxidative DNA damage and apoptosis in HepG2 cells correlates with p53-mediated mitochondria-dependent signaling pathway. *Food Chem. Toxicol.*, 50(7): 2424–2431.

**Yao P.L., Lin Y.C., Richburg J.H.** (2012) Mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) promotes invasion and migration of human testicular embryonal carcinoma cells. *Biol. Reprod.*, 86(5): 1–10.

**Yun Z., Min C.** (2008) U.S. Congress enacted the Consumer Product Safety Improvement Act. (<http://www.cpsc.gov/cpsia.pdf>).

**Zarean M., Keikha M., Poursafa P. et al.** (2016) A systematic review on the adverse health effects of di-2-ethylhexyl phthalate. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 23(24): 24642–24693.

**Zhang S., Ma J., Fu Z. et al.** (2016) Promotion of breast cancer cells MDA-MB-231 invasion by di(2-ethylhexyl)phthalate through matrix metalloproteinase-2/-9 over-expression. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 23(10): 9742–9749.

**Zhao Y., Chen J., Wang X. et al.** (2016) Third trimester phthalate exposure is associated with DNA methylation of growth-related genes in human placenta. *Sci. Rep.*, 6(33449): 1–8.

**Zong T., Lai L., Hu J. et al.** (2015) Maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate disrupts placental growth and development in pregnant mice. *J. Hazard Mater.*, 297: 25–33.

## Фталаты — вопрос биотоксичности для организма человека

А.В. Кубашко, М.М. Герцюк, В.А. Деев

**Резюме.** В обзоре представлены медико-биологические эффекты наиболее часто используемых в повседневной жизни современного человека пластификаторов поливинилхлоридов — фталатов. Эти химические компоненты пластика сегодня признаны как глобальные поллютанты окружающей среды ввиду их способности к активной миграции. Широкое промышленное, бытовое использование фталатов, в том числе в медицинской сфере, в частности di-2-ethylhexyl phthalate, приводит к ежедневной экспозиции человека посредством парентерального поглощения, ингаляции и дермального контакта. Во многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что фталаты обладают антиандрогенными, антиэстрогенными и антигиперандрогенными свойствами, приводят к дефектам нейроразвития и поведенческим отклонениям, нарушениям половой дифференциации, формированию аномалий репродуктивной системы на наиболее чувствительных этапах развития: фетальный > пубертатный > взрослый (зрелый). Фталаты повышают риск развития репродуктивных проблем и формирования гормонозависимой опухолевой трансформации. Они являются фактором генезиса сахарного диабета, ожирения и ассоциированы с развитием респираторных заболеваний, различных иммунодефицитных состояний, аллергии, бронхиальной астмы. Фталаты способствуют формированию патологии эндокринной, бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем и желудочно-кишечного тракта, играя при этом роль триггерного фактора окислительного стресса и воспалительной реакции. На сегодня доказываются генотоксичные эффекты фталатов, что является существенным основанием для канцерогенеза.

**Ключевые слова:** фталаты, пластификаторы, биотоксичность.

## Phthalates — questions of biotoxicity for the human body

A.V. Kubashko, M.M. Gertsyuk, V.A. Deyev

**Summary.** The review presents the biomedical effects of polyvinylchloride plasticizers — phthalates, the most frequently used in everyday life of a modern human. These chemical components of plastic are now recognized as global environmental pollutants because of their ability to actively migrate. The widespread industrial, household use of phthalates, including the use in the medical field, in particular di-2-ethylhexyl phthalate, results in daily human exposure through parenteral absorption, inhalation and dermal contact. Numerous experimental and clinical studies have shown that phthalates possess antiandrogenic, anti-estrogenic and antithyroid properties, lead to defects in neurodevelopmental and behavioral abnormalities, impairment of sexual differentiation, and the formation of reproductive anomalies in the most sensitive stages of development: fetal > pubertal > adult (mature). Phthalates increase the risk of development of reproductive problems and the formation of hormone-dependent tumor transformation. They are a factor in the genesis of diabetes mellitus, obesity and are associated with the development of respiratory diseases, various immunodeficiency conditions, allergies and asthma. Phthalates contribute to the formation of the pathology of the endocrine, broncho-pulmonary, cardiovascular systems and the gastrointestinal tract, being the trigger of oxidative stress and inflammatory reaction. Nowadays genotoxic effects of phthalates are proving, which is the substantial basis for cancerogenesis.

**Key words:** phthalates, plasticizers, biotoxicity.

### Адреса для листування:

Кубашко Алла Володимирівна  
03680, Київ, вул. Героїв Севастополя, 30  
ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології  
імені О.О. Шалімова НАМН України»  
E-mail: mewgull@ukr.net

Держано 15.11.2017