



УДК 612.015.3:612.61.'617-089.43/.45:612.014.469]-616-092.9

DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-1-8

«Журнал НАМН України» | 2021 | т. 27 | № 1 | С. 12–17

## Зміни перекисного окислення ліпідів у репродуктивних органах самців щурів внаслідок трансплацентарної дії хімічних ендокринних дизрапторів

О. Г. Резніков , А. А. Лимарєва

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна

У повсякденному житті люди контактують з виробами хімічної промисловості, яким притаманні гормоноподібні властивості, наприклад, антиандрогенні (дибутилфталат, ДБФ) або естрогенні (бісфенол А, БФА). Протягом низки років дискутується питання щодо потенціальної небезпеки низьких доз цих ендокринних дизрапторів (ЕД) для плоду, що розвивається, у випадку їх попадання в організм вагітної матері. Враховуючи здатність ЕД перетинати плацентарний бар'єр і те, що одним із загальних механізмів патогенних впливів ЕД на людину і тварин є оксидативний стрес, доцільно вивчити стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у репродуктивних органах дорослого чоловічого потомства, яке зазнало пренатального впливу низьких доз ДБФ і БФА.

**Мета:** з'ясувати пренатальний вплив низьких доз ДБФ і БФА на вміст продуктів ПОЛ у вентральній простаті (ВП) і статевих залозах дорослих самців щурів.

**Матеріал і методи.** Щури лінії Вістар отримували перорально олійний розчин ДБФ по 100 мг/кг м. т. або БФА у гелі Дорфмана по 25 мкг/кг м. т. на день з 15-го по 21-й день вагітності, контрольні тварини – носії препаратів. У чоловічого потомства 6- та 18-місячного віку визначали вміст продуктів ПОЛ –

## Changes in lipid peroxidation in the reproductive organs of male rats due to the transplacental action of chemical endocrine disruptors

Alexander G. Reznikov , Anna A. Lymareva

SI “V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, 69 Vyshgorodska St., Kyiv 04114, Ukraine

In everyday life, people come into contact with chemical products that have hormone-like properties, for example, antiandrogenic (dibutyl phthalate, DBP) or estrogenic (bisphenol A, BPA). For a number of years, the issue of the potential harm of low doses of these endocrine disruptors (ED) for a developing fetus after entering the body of a pregnant mother has been discussed. Taking into consideration the ED ability to overcome the placental barrier, and the fact that one of the general mechanisms of the pathogenic effect of ED on humans and animals is oxidative stress, it is reasonable to study the state of lipid peroxidation (LPO) in the reproductive organs of adult male offspring, which was subjected to prenatal effects of low doses of DBP and BPA.

**The aim** is to elucidate the prenatal effect of low doses of DBP and BPA on the content of LPO products in the ventral prostate (VP) and gonads of adult male rats.

**Material and methods.** Wistar rats received orally an oil solution of DBP at 100 mg/kg bw. or BPA in Dorfman gel at 25 µg/kg bw per day from 15<sup>th</sup> to 21<sup>st</sup> days of pregnancy, control animals – carriers of drugs. In male offspring of 6 and 18 months of age, the contents of LPO products – malonic dialdehyde (MDA) and diene conjugates (DC) – were determined per milligram of protein in the VP and testes.

малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК) в розрахунку на міліграм білка у ВП і сім'яниках.

**Результати.** У сім'яниках молодих шурів, пренатально експонованих до ДБФ, вміст обох досліджених продуктів ПОЛ був суттєво збільшений. Вміст МДА у ВП старіючих піддослідних шурів перевищував у 6 разів, а ДК – у 1,5 раза такий у контрольних тварин. Ступінь експресії МДА і ДК у сім'яниках піддослідних тварин зріс відповідно на 134 % і 37 %. У сім'яниках 6-місячних шурів, які зазнали дії БФА *in utero*, вміст продуктів ПОЛ вірогідно зростав у порівнянні з контрольною групою: МДА на 155 %, ДК – на 16 %. У ВП вміст МДА був вірогідно вищим, ДК – не відрізнявся від контрольної групи.

**Висновки.** Наслідком перорального введення шурам ДБФ у пороговій щодо репродуктивної фетотоксичності дозі протягом останнього тижня вагітності є активація ПОЛ у сім'яниках молодих і у ВП і сім'яниках старіючих нащадків. Пероральне введення субпорогової дози БФА шурам в останній тиждень вагітності призводить до активації ПОЛ у сім'яниках і ВП молодих нащадків.

**Ключові слова:** дибутілфталат, бісфенол А, пренатальна дія, перекисне окислення ліпідів, самці шурів, вентральна простата, сім'яники.

**Для цитування:** Резніков ОГ, Лимарева АА. Зміни перекисного окислення ліпідів у репродуктивних органах самців шурів внаслідок трансплацентарної дії хімічних ендокринних дизрапторів. Журнал Національної академії медичних наук України. 2021;27(1):12–17. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-1-8.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2021 року  
Направлена на рецензування 8.05.2021 року  
Прийнята до друку 17.05.2021 року

**Results.** In the testes of young rats prenatally exposed to DBP, the contents of both studied LPO products were significantly increased. The content of MDA in the VP of aging experimental rats exceeded 6 times, and DC – 1.5 times the values of control animals. The expression levels of MDA and DC in the testes of experimental animals increased by 134 % and 37 %, respectively. In the testes of 6-month-old rats exposed to BPA *in utero*, the contents of LPO products significantly increased in comparison with the control group: MDA by 155 %, DC – by 16 %. In the VP, the content of MDA significantly increased, DC did not differ from the control group.

**Conclusions.** The result of oral administration of DBP to rats at a threshold dose relative to reproductive fetotoxicity during the last week of pregnancy is the activation of LPO in the testes of young and in the VP and testes of aging offspring. Oral administration of a subthreshold BPA dose to rats in the last week of pregnancy leads to the activation of LPO in the testes and the VP of young offspring.

**Key words:** dibutyl phthalate, bisphenol A, prenatal action, lipid peroxidation, male rats, ventral prostate, testes.

**For citation:** Reznikov AG, Lymareva AA. Changes in lipid peroxidation in the reproductive organs of male rats due to the transplacental action of chemical endocrine disruptors. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2021;27(1):12–17. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-1-8.

The article was received on 07.05.2021  
For review, 8.05.2021  
Accepted for publication on 17.05.2021



## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

ВІДДІЛ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ РЕПРОДУКЦІЇ ТА АДАПТАЦІЇ

**Резніков Олександр Григорович** – д. м. н., проф., чл.-кор.  
НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу,  
ORCID: 0000-0002-0018-399X;

**Лимарева Анна Анатоліївна** – старший науковий співробітник,  
ORCID: 0000-0002-6963-5157.




## INFORMATION ABOUT AUTHORS

DEPARTMENT OF ENDOCRINOLOGY OF REPRODUCTION AND ADAPTATION

**Alexander G. Reznikov** – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the  
NAS of Ukraine, Full Member of the NAMS of Ukraine, Head of the  
Department, ORCID: 0000-0002-0018-399X;

**Anna A. Lymareva** – Senior Researcher, ORCID: 0000-0002-6963-5157.

**Alexander G. Reznikov**   
ORCID: 0000-0002-0018-399X  
reznikov39@gmail.com

**ВСТУП**

Серед антропогенних токсикантів зовнішнього середовища проживання людини чільне місце належить хімічним речовинам, які при попаданні в організм здатні втручатись у процеси гормональної регуляції фізіологічних функцій – так званим ендокринним дизрапторам (ЕД). Одними з найбільш поширених ЕД на виробництві й в побуті є моноєфіри фталатів та бісфенол А (БФА). Особливо небезпечними вони є для репродуктивної системи плодів, що розвиваються. ЕД вільно проникають крізь плацентарний бар'єр і здійснюють шкідливий вплив на формування органів і систем плоду, програмування нейроендокринних функцій і поведінки [1–5].

Особливістю токсичної дії ЕД є відсутність прямої залежності адверсивних ефектів від дози експозиції організму вагітної та, відповідно, плоду, до ЕД [6]. Ефекти малих доз щодо здоров'я потомства подекуди набагато перевищують такі після дії великих доз [7–11]. У наших попередніх дослідженнях несподіваною знахідкою стало виявлення гіперсексуальної поведінки в сполученні з дворазовим зростанням концентрації тестостерону в плазмі крові молодих статевозрілих самців щурів, матері яких протягом останнього тижня вагітності отримували дибутилфталат (ДБФ) у порогових щодо репродуктивних тератогенних ефектів дозах [12]. Натомість у старіючих тварин відбувалось прискорене старіння репродуктивних функцій: надмірно послаблена чоловіча статеві поведінка, падіння концентрації тестостерону в плазмі крові майже у 2,5 рази й зменшення на третину концентрації спермій у змивах епідидимусів у порівнянні з відповідним віковим контролем. В аналогічних за схемою експериментах БФА майже повністю гальмував мотиваційну та копулятивну чоловічу поведінку молодих самців і водночас зумовлював прояви жіночої статевої поведінки в присутності активного самця на тлі нормального рівня тестостерону в плазмі крові [11]. Таким чином, досліджені ЕД змінювали статеву диференціацію мозку у протилежних напрямках.

Одним з можливих механізмів негативного впливу ЕД на репродуктивну систему щурів може бути розвиток оксидативного стресу [13–15]. У клітинах Лейдига ДБФ посилює утворення активних форм кисню, внаслідок чого порушується стероїдогенез [16]. Тому було визнано доцільним дослідити стан переокисного окислення ліпідів (ПОЛ) у репродуктивних органах самців щурів, які зазнали трансплацентарного впливу ДБФ або БФА за раніше використаними нами схемами, і зіставити результати з попередніми даними про рівні тестостерону в крові.

Відомості про стан ПОЛ у передміхуровій залозі пренатально експонованих до ДБФ і БФА щурів відсутні. На відміну від нечисленних праць, в яких стан ПОЛ у сім'яних залозах вивчався після пренатального застосування високих доз фталатів і БФА протягом пізнього періоду вагітності та лактації [5, 17, 18], в даному дослідженні вивчалися ефекти низьких доз ЕД.

**Метою цієї роботи** було з'ясувати пренатальний вплив низьких доз ДБФ і БФА на вміст продуктів ПОЛ у вентральній простаті (ВП) і статевих залозах дорослих самців щурів.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

До експериментів долучили самиць щурів лінії Вістар масою 200–220 г з регулярними естральними циклами, які визначали щоденно протягом двох тижнів за цитологічною картиною вагінальних мазків. Саміць парували з самцями до появи спермій у вагінальних мазках і цей день вважали першим днем гестації. З 15-го по 21-й дні вагітності у шлунок через металевий зонд вводили 10 % олійний розчин ДБФ (дибутиловий ефір фталевої кислоти, чда, НВП «Альфарус», Україна) у щоденній дозі 100 мг/кг м. т. або БФА (Sigma, США), розчинений в етиловому спирті й потім емульгований у гелі Дорфмана (0,5 % карбоксиметилцелюлози у 0,9 % розчині натрію хлориду з доданням твіну-80 та бензилового спирту) в дозі 25 мкг/кг м. т. Контрольні тварини отримували відповідні носії препаратів у такий самий спосіб.

З новонароджених самців формували дослідні й контрольні групи по 6–7 тварин, відбираючи в кожному щуренят з різних послідів. У віці 6 або 18 міс. тварин декапітували під легким ефірним наркозом, у ВП і сім'яниках визначали вміст продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК) [19, 20]. Концентрацію МДА і ДК у тканинах розраховували на 1 мг білка, вміст якого у гомогенатах тканин визначали за методом Лоурі.

Піддослідних тварин утримували у віварії Інституту за однакових умов температури, фотоперіодичності, харчування і доступу до питної води. При виконанні роботи дотримувались рекомендацій Європейської конвенції з використання хребетних тварин з експериментальними та іншими науковими цілями (м. Страсбург, 1986 р.) та Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001 р.). Дизайн дослідження схвалений біоетичною комісією Інституту (протокол № 13-КЕ від 25.05.2016 р.).

Вірогідність різниці між чисельними значеннями піддослідних та контрольних груп визначали за критерієм *t* Стьюдента з використанням комп'ютерної програми Excel. Різницю вважали статистично вірогідною при значенні  $P < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

За нормальних умов вміст ДК у тканинах ВП щурів у всіх трьох групах, на відміну від МДА, вірогідно перевищував такий у сім'яниках на 18–40 % ( $p < 0,05$ ). У піддослідних тварин 6-місячного віку, експонованих до ДБФ, вміст ДК залишався незмінним щодо контролю. Натомість у сім'яниках піддослідних тварин вміст обох досліджених продуктів ПОЛ був суттєво збільшений: МДА – на 115 %, ДК – на 42 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

З віком стан ПОЛ у досліджених репродуктивних органах 18-місячних контрольних тварин не змінювався, а під впливом ДБФ суттєво погіршився (табл. 2). Вміст МДА у ВП перевищував у 6 разів, а ДК – у 1,5 рази такий у контрольних щурів. Ступінь експресії продуктів ПОЛ у сім'яниках піддослідних тварин збільшився: МДА – на 134 %, а ДК – на 37 % у порівнянні з відповідним контролем.

**ТАБЛИЦЯ 1 / TABLE 1**

ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПОЛ (НМОЛЬ/МГ БІЛКА) У ТКАНИНАХ ВП ТА СІМ'ЯНИКІВ ЩУРІВ ВІКОМ 6 МІС. ПІСЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДБФ ( $M \pm m, n = 6$ ) / CONTENT OF MALONIC DIALDEHYDE (MDA) AND DIENE CONJUGATES (DC) (NMOL/MG PROTEIN) IN THE VENTRAL PROSTATE (VP) AND THE TESTICLE TISSUES OF 6-MONTH-OLD RATS AFTER PRENATAL INTRODUCTION OF DIBUTYL PHTHALATE (DBP) ( $M \pm m, n = 6$ )

Група, орган / Group, organ	МДА / MDA	ДК / DC
<b>Контроль / Control:</b>		
Сім'яники / Testes	0,66 ± 0,02	0,85 ± 0,06
ВП / VP	0,60 ± 0,04	1,03 ± 0,04
<b>ДБФ / DBP:</b>		
Сім'яники / Testes	1,42 ± 0,02 *	1,21 ± 0,12 *
ВП / VP	0,60 ± 0,02	1,06 ± 0,03

**Примітка / Note:** \*  $p < 0,05$  – вірогідність різниці з контрольною групою / \*  $p < 0,05$  – statistical significance of the difference between experimental and control values.

У сім'яниках 6-місячних самців щурів, які зазнали дії БФА *in utero*, вміст продуктів ПОЛ вірогідно зростав у порівнянні з контрольною групою: МДА – на 155 %, ДК – на 16 %. У ВП вміст МДА був вірогідно вищим на 16 %, вміст ДК – не відрізнявся від контрольної групи (табл. 3).

Оксидативний стрес розглядають як важливий механізм шкідливого впливу фталатів і БФА на чоловічі статеві залози плодів, що розвиваються, і дорослих особин [13, 18, 21]. Гідроперекиси ліпідів утворюються внаслідок їх атаки активними формами кисню і вільними радикалами. Вміст продуктів ПОЛ у тканинах і крові є визнаним маркером оксидативного стресу.

**ТАБЛИЦЯ 2 / TABLE 2**

ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПОЛ (НМОЛЬ/МГ БІЛКА) У ТКАНИНАХ ВП ТА СІМ'ЯНИКІВ ЩУРІВ ВІКОМ 18 МІС. ПІСЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДБФ ( $M \pm m, n = 6$ ) / CONTENT OF MDA AND DC (NMOL/MG PROTEIN) IN THE VP AND THE TESTICLE TISSUES OF 18-MONTH-OLD RATS AFTER PRENATAL INTRODUCTION OF DBP ( $M \pm m, n = 6$ )

Група, орган / Group, organ	МДА / MDA	ДК / DC
<b>Контроль / Control:</b>		
Сім'яники / Testes	0,62 ± 0,03	0,68 ± 0,03
ВП / VP	0,69 ± 0,04	0,95 ± 0,02
<b>ДБФ / DBP:</b>		
Сім'яники / Testes	1,45 ± 0,06 *	0,93 ± 0,11 *
ВП / VP	4,18 ± 0,19 *	1,44 ± 0,07 *

**Примітка / Note:** \*  $p < 0,05$  – вірогідність різниці з контрольною групою / \*  $p < 0,05$  – statistical significance of the difference between experimental and control values.

Згідно з токсикологічними даними, застосована нами доза ДБФ (100 мг/кг/день) була наближеною до LOAEL (lowest-observed-adverse-effect-level) для вагітних гризунів щодо негативних тератогенних наслідків для репродуктивної системи чоловічого потомства; вона дорівнює 66 мг/кг/день [22]. Аналогічна доза NOAEL [no-observed-adverse-effect-level] для БФА – 5 мг/кг/день [23], що у 200 разів вище за застосовану нами (25 мкг/кг/день). Однак навіть за умов короточасного введення їх вагітним щурам одним з віддалених наслідків цього є посилення ПОЛ у ВП і сім'яниках дорослих самців щурів. Складається враження, що статеві залози більш уразливі, ніж ВП, щодо змін ПОЛ під впливом обох досліджених ЕД.

**ТАБЛИЦЯ 3 / TABLE 3**

ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПОЛ (НМОЛЬ/МГ БІЛКА) У ТКАНИНАХ ВП ТА СІМ'ЯНИКІВ ЩУРІВ ВІКОМ 6 МІС. ПІСЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ БФА ( $M \pm m, n = 6$ ) / CONTENT OF MDA AND DC (NMOL/MG PROTEIN) IN THE VP AND THE TESTICLE TISSUES OF 6-MONTH-OLD RATS AFTER PRENATAL INTRODUCTION OF BISPHENOL A ( $M \pm m, n = 6$ )

Група, орган / Group, organ	МДА / MDA	ДК / DC
<b>Контроль / Control:</b>		
Сім'яники / Testes	0,76 ± 0,10	1,01 ± 0,04
ВП / VP	0,68 ± 0,05	1,19 ± 0,02
<b>БФА / Bisphenol A:</b>		
Сім'яники / Testes	1,94 ± 0,06 *	1,17 ± 0,06 *
ВП / VP	0,80 ± 0,01 *	1,13 ± 0,05

**Примітка / Note:** \*  $p < 0,05$  – вірогідність різниці з контрольною групою / \*  $p < 0,05$  – statistical significance of the difference between experimental and control values.

Як свідчать результати дослідження, відсутня кореляція між рівнем тестостерону в плазмі крові, який відзеркалює інтенсивність стероїдогенезу в сім'яних залозах, і станом ПОЛ у самців, пренатально експонованих до низьких доз ДБФ і БФА. Оксидативний стрес мав би призвести до зменшення продукції тестостерону, але його рівень у цих самих молодих самців, що зазнали пренатального впливу низьких доз ДБФ у критичному періоді статевої диференціації мозку, був удвічі підвищений [11], а після дії БФА – не змінювався [24].

У паралельних дослідженнях не виявлено впливу пренатальної експозиції до БФА на гістологічну будову ВП і сім'яників [25]. Аналогічні дані отримано у 3- і 8-місячних потомків після тривалого перинатального введення матерям БФА у дозі 25 мкг/кг з 7-го дня вагітності по 22-й день лактації [26]. У схожих експериментах на щурах Long-Evans у 35-денному віці спостерігали руйнацію сперматогенного епітелію [27]. За іншими даними, перинатальна експозиція плодів щурів до низьких доз БФА порушує експресію генів, що мають відношення до сперматогенезу, через що виникають патологічні якісні та кількісні зміни сперматогенезу [28]. Ймовірно, саме оксида-

тивний стрес був причиною зазначеної патології, враховуючи, що мішенню активних форм кисню є ліпідні компоненти мембран клітин і мітохондрій. Не виключено, що порушення сперматогенезу у щурів препубертатного віку за вказаних умов експерименту мають транзиторний характер і згодом нівелюються у тварин репродуктивного віку.

За даними морфологічного дослідження репродуктивних органів 6- і 18-місячних щурів, пренатально експонованих до низьких доз ДБФ, маса і гістологічна будова сім'яників і ВП молодих тварин не змінювались у порівнянні з нормою, за винятком збільшення розмірів і активації клітин Лейдига, що продукують тестостерон [11]. Збереження гістологічної будови гонад молодих самців корелює з відсутністю змін ПОЛ. Натомість ДБФ прискорював вікову дегенерацію та атрофію сім'яників і ВП, однією з причин чого може бути виявлене нами посилення оксидативного стресу.

Результати даного дослідження наголошують на потенційній небезпеці низьких доз пероральної експозиції до ДБФ і БФА для репродуктивної системи плодів, що розвиваються, і на необхідності оцінювати фетотоксичність ЕД не лише на підставі виявлення анатомічних дефектів у потомства.

## ВИСНОВКИ

**1** Наслідком перорального введення щурам ДБФ у пороговій щодо репродуктивної фетотоксичності дозі протягом останнього тижня вагітності є активація ПОЛ у сім'яниках молодих і у ВП і сім'яниках старіючих нащадків.

**2** Пероральне введення субпорогової дози БФА щурам в останній тиждень вагітності призводить до активації ПОЛ у сім'яниках і ВП молодих нащадків.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

- Poimenova A, Markaki E, Rahiotis C, Kittraki E. Corticosterone-regulated actions in the rat brain are affected by perinatal exposure to low dose of bisphenol A. *Neuroscience*. 2010 May 19;167(3):741-9. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.02.051.
- Reznikov AG. [Reproductive targets of endocrine disruptors]. *Reprod Endocrinol*. 2014 Jun;17(3):14-21. Russian. DOI: 10.18370/2309-4117.2014.17.14-21.
- Rattan S, Brehm E, Gao L, Flaws JA. Di(2-Ethylhexyl) phthalate exposure during prenatal development causes adverse transgenerational effects on female fertility in mice. *Toxicol Sci*. 2018 Jun 1;163(2):420-9. DOI:10.1093/toxsci/kfy042.
- Barakat R, Seymore T, Lin PP, Park CJ, Ko CJ. Prenatal exposure to an environmentally relevant phthalate mixture disrupts testicular steroidogenesis in adult male mice. *Environ Res*. 2019 May;172:194-201. DOI: 10.1016/j.envres.2019.02.017.
- Dagher JB, Hahn-Townsend CK, Kaimal A, Mansi MA, Henriquez JE, Tran DG et al. Independent and combined effects of bisphenol A and diethylhexyl phthalate on gestational outcomes and offspring development in Sprague-Dawley rats. *Chemosphere*. 2021 Jan; 263:128307. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.128307.
- Angle BM, Do RP, Ponzi D, Stahlhut RW, Drury BE, Nagel SC et al. Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low but not high doses of bisphenol A (BPA): evidence for effects on body weight, food intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin and glucose regulation. *Reprod Toxicol*. 2013 Dec;42:256-68. DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.07.017.
- Zhang Y, Jiang X, Chen B. Reproductive and developmental toxicity in F1 Sprague-Dawley male rats exposed to di-n-butyl phthalate in utero and during lactation and determination of its NOAEL. *Reprod Toxicol*. 2004 Jul;18(5):669-76. DOI: 10.1016/j.reprotox.2004.04.009.
- Jones BA, Shimell JJ, Watson NV. Pre- and postnatal bisphenol A treatment results in persistent deficits in the sexual behavior of male rats, but not female rats, in adulthood. *Horm Behav*. 2011 Feb;59(2):246-51. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2010.12.006.
- He Z, Paule MG, Ferguson SA. Low oral doses of bisphenol A increase volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male, but not female, rats at postnatal day 21. *Neurotoxicol Teratol*. 2012 May-Jun;34(3):331-7. DOI: 10.1016/j.ntt.2012.03.004.
- McCaffrey KA, Jones B, Mabrey N, Weiss B, Swan SH, Patisaul HB. Sex specific impact of perinatal bisphenol A (BPA) exposure over a range of orally administered doses on rat hypothalamic sexual differentiation. *Neurotoxicology*. 2013 May;36:55-62. DOI: 10.1016/j.neuro.2013.03.001.
- Reznikov AG, Sachynska OV, Limareva AA, Faliush OA. Developmental, behavioral and endocrine alterations in male rats at early and late postnatal life following *in utero* exposure to low dose di-n-butylphthalate. *Toxicol Res*. 2021 July 06;37:173-81. DOI:10.1007/s43188-020-00050-5.
- Reznikov AG, Sachynska OV, Lymareva AA. [Age dynamics of changes in sexual behavior and androgen status of male rats caused by prenatal exposure to low dose dibutylphthalate]. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2019;25(3):260-7. Ukrainian. DOI: 10.37621/jnamsu-2019-3-260-7.
- Aly HA, Hassan MH, El-Beshbishy HA, Alahdhal AM, Osman AM. Dibutyl phthalate induces oxidative stress and impairs spermatogenesis in adult rats. *Toxicol Ind Health*. 2016 Aug; 32:1467-77. DOI:10.1177/0748233714566877.
- Sidorkiewicz I, Zaręba K, Wolczyński S, Czerniecki J. Endocrine-disrupting chemicals-mechanisms of action on male reproductive system. *Toxicol Ind Health*. 2017; Jul;33(7):601-69. DOI: 10.1177/0748233717695160.
- Gassman NR. Induction of oxidative stress by bisphenol A and its pleiotropic effects. *Environ Mol Mutagen*. 2017 Mar;58(2):60-71. DOI: 10.1002/em.22072.
- Wang Y, Chen F, Ye L, Zirkin B, Chen H. Steroidogenesis in Leydig cells: effects of aging and environmental factors. *Reprod*. 2017 Oct;154:R111-R122. DOI: 10.1530/REP-17-0064.
- Balci A, Özkemahlı G, Erkekoglu P, Zeybek D, Yersal N, Kocer-Gumusel B. Effects of prenatal and lactational bisphenol a and/or di(2-ethylhexyl) phthalate exposure on male reproductive system. *Int J Environ Health Res*. 2020 Aug;12:1-14. DOI: 10.1080/09603123.2020.1805416.
- Pallotti F, Pelloni M, Gianfrilli D, Lenzi A, Lombardo F, Paoli D. Mechanisms of testicular disruption from exposure to bisphenol A and phthalates. *J Clin Med*. 2020 Feb 8;9(2):471. DOI: 10.3390/jcm9020471.
- Stal'naya ID. [Method for determination of diene conjugation of unsaturated higher fatty acids]. In: *Modern methods in biochemistry*. V. N. Orekhovich, editor. Moscow: Higher School Publisher, 1977. P. 63-4. Russian.
- Stal'naya ID, Garishvili TG. [Method for the determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid]. In: *Modern methods in biochemistry*. V. N. Orekhovich, editor. Moscow: Higher School Publisher, 1977. P. 66-8. Russian.
- Zhao TX, Wang JK, Shen LJ, Long CL, Liu B, Wei Y et al. Increased m6A RNA modification is related to the inhibition of the Nrf2-mediated antioxidant response in di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced prepubertal testicular injury. *Environ Pollut*. 2020 Apr;259:113911. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.113911.
- Foster PM, Cattley RC, Mylchreest E. Effects of di-n-butyl phthalate (DBP) on male reproductive development in the rat: implications for human risk assessment. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(1 Suppl):S97-9. DOI: 10.1016/s0278-6915(99)00128-3.

**23.** World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. International Food Safety Authorities Network (INFOSAN). Bisphenol A (BPA) – Current state of knowledge and future actions by WHO and FAO. WHO. INFOSAN Information Note No 5/2009 – Bisphenol A. [Internet]. 27 November 2009. [cited 2021 May 05] Available from [https://www.who.int/foodsafety/publications/fs\\_management/No\\_05\\_Bisphenol\\_A\\_Nov09\\_en.pdf](https://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/No_05_Bisphenol_A_Nov09_en.pdf).

**24.** Reznikov AG, Sachynska OV, Lymareva AA, Polyakova LI. [Epigenomic effects of exposure of pregnant rats to low dose of bisphenol A regarding the neuroendocrine system of the male F<sub>1</sub>

generation (short communication)]. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2020;26(1-2):23-8. Ukrainian. DOI: 10.37621/JNAMSU-2020-1-2.

**25.** Sachynska OV, Faliush OA, Lymareva AA, Perchyk IG, Reznikov AG. [Estrogenic factor in pathogenesis of congenital abnormalities of reproductive system]. Book of Abstracts. The D.O. Alpern conference «Current problems of pathological physiology». Kharkiv, March 26, 2021. P. 133-5. Ukrainian.

**26.** Hass U, Christiansen S, Boberg J, Rasmussen MG, Mandrup K, Axelstad M. Low-dose effect of developmental bisphenol A exposure

on sperm count and behaviour in rats. *Andrology*. 2016 Jul;4(4):594-607. DOI: 10.1111/andr.12176.

**27.** Abdel-Maksoud FM, Ali FAZ, Akingbemi BT. Prenatal exposures to bisphenol A and di (2-ethylhexyl) phthalate disrupted seminiferous tubular development in growing male rats. *Reprod Toxicol*. 2019 Sep;88:85-90. DOI: 10.1016/j.reprotox.2019.07.017.

**28.** Campos P, Oliveira IM, Sena de Souza J, Da Conceição RR, Giannocco G, Chiamolera MI et al. Maternal bisphenol A exposure disrupts spermatogenesis in adult rat offspring. *J Toxicol Environ Health A*. 2019;82(3):163-75. DOI: 10.1080/15287394.2019.1572557.



## РЕЗЮМЕ

## Изменения перекисного окисления липидов в репродуктивных органах самцов крыс вследствие трансплацентарного действия химических эндокринных дизрапторов

А. Г. Резников , А. А. Лимарева

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина

В повседневной жизни люди контактируют с изделиями химической промышленности, которым присущи гормоноподобные свойства, например, антиандрогенные (дибутилфталат, ДБФ) или эстрогенные (бисфенол А, БФА). В течение ряда лет дискутируется вопрос о потенциальной опасности низких доз этих эндокринных дизрапторов (ЭД) для развивающегося плода в случае их попадания в организм беременной матери. Учитывая способность ЭД преодолевать плацентарный барьер и то, что одним из общих механизмов патогенного влияния ЭД на человека и животных является оксидативный стресс, целесообразно изучить состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) в репродуктивных органах взрослого мужского потомства, которое подвергалось пренатальному влиянию низких доз ДБФ и БФА.

**Цель:** выяснить пренатальное влияние низких доз ДБФ и БФА на содержание продуктов ПОЛ в вентральной простате (ВП) и половых железах взрослых самцов крыс.

**Материал и методы.** Крысы линии Вистар получали перорально масляный раствор ДБФ по 100 мг/кг м. т. или БФА в геле Дорфмана по 25 мкг/кг м. т. в день с 15 по 21 день беременности, контрольные животные – носители препаратов. У мужского потомства 6- и 18-месячного возраста определяли содержание продуктов ПОЛ –

малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в расчете на миллиграмм белка в ВП и семенниках.

**Результаты.** В семенниках молодых крыс, пренатально экспонированных к ДБФ, содержание обоих исследованных продуктов ПОЛ было существенно увеличено. Содержание МДА в ВП стареющих подопытных крыс превышало в 6 раз, а ДК – в полтора раза показатели контрольных животных. Степень экспрессии МДА и ДК в семенниках подопытных животных возросло соответственно на 134 % и 37 %. В семенниках 6-месячных крыс, подвергавшихся воздействию БФА *in utero*, содержание продуктов ПОЛ достоверно повышалось в сравнении с контрольной группой: МДА – на 155 %, ДК – на 16 %. В ВП содержание МДА было достоверно повышенным, ДК – не отличалось от контрольной группы.

**Выводы.** Результатом перорального введения крысам ДБФ в пороговой относительно репродуктивной фетотоксичности дозе в течение последней недели беременности является активация ПОЛ в семенниках молодых и в ВП и семенниках стареющих потомков. Пероральное введение субпороговой дозы БФА крысам в последнюю неделю беременности приводит к активации ПОЛ в семенниках и ВП молодых потомков.

**Ключевые слова:** дибутилфталат, бисфенол А, пренатальное действие, перекисное окисление липидов, самцы крыс, вентральная простата, семенники.

**Для цитирования:** Резников АГ, Лимарева АА. Изменения перекисного окисления липидов в репродуктивных органах самцов крыс вследствие трансплацентарного действия химических эндокринных дизрапторов. *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины*. 2021;27(1):12–17. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-1-8.

Статья поступила в редакцию 07.05.2021 | Направлена на рецензирование 8.05.2021 | Принята в печать 17.05.2021