

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-41-55>

Двуликий Янус: к 150-летию открытия ДДТ

О.В. Морозова¹, А.Ю. Букина^{1,2}, В.Г. Попова¹, Г.И. Хайриева³, Г.Р. Сагитова³, Г.А. Белицкий¹,
М.Г. Якубовская¹, К.И. Кирсанов^{1,4}, В.П. Максимова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет»; Россия, 119454 Москва, пр-кт Вернадского, 78;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Варвара Павловна Максимова lavarvar@gmail.com

Одним из факторов, ассоциированных с ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями, является загрязнение окружающей среды канцерогенными соединениями, в том числе пестицидами. Стойкий органический загрязнитель инсектицид дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) до недавнего времени был безальтернативным средством для борьбы с переносчиками малярии. Несмотря на многочисленные доказательства негативного действия на здоровье человека, ДДТ и в настоящее время используется в некоторых странах.

Цель обзора – всесторонний анализ динамики применения пестицида ДДТ и влияния последствий его использования на сферу глобального здравоохранения, а также исследование механизмов его действия на организм человека, включая влияние на эндокринную систему и канцерогенные эффекты.

При подготовке обзора использованы базы биомедицинской литературы PubMed (2853 публикации), Elsevier (3139 публикаций), eLibrary (784 публикации), а для получения полнотекстовых документов – электронные ресурсы PubMed Central (PMC), Science Direct, Research Gate, КиберЛенинка.

Ключевые слова: дихлордифенилтрихлорэтан, дихлордифенилдихлорэтилен, ДДТ, ДДЭ, эндокринный дизраптор, канцероген

Для цитирования: Морозова О.В., Букина А.Ю., Попова В.Г. и др. Двуликий Янус: к 150-летию открытия ДДТ. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(3):41–55.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-41-55>

Two-faced Janus: on the 150th anniversary of the discovery of DDT

O.V. Morozova¹, A.Yu. Bukina^{1,2}, V.G. Popova¹, G.I. Khairieva³, G.R. Sagitova³, G.A. Belitsky¹, M.G. Yakubovskaya¹,
K.I. Kirsanov^{1,4}, V.P. Maksimova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²MIREA – Russian Technological University; 78 Vernadskogo Prospekt, Moscow 119454, Russia;

³Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Varvara Pavlovna Maksimova lavarvar@gmail.com

One of the factors associated with increased morbidity of malignant neoplasms is environmental pollution with cancerogenic compounds including pesticides. Until recently, stable organic pollutant insecticide dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) was the single tool for fighting malaria carriers. Despite vast evidence of its negative effect on human health, DDT is still used in some countries.

Aim. To perform a comprehensive analysis of the dynamics of DDT pesticide use and the consequences of its use on the global healthcare as well as to investigate the mechanism of its action on the human body including the endocrine system and cancerogenic effects.

The review was composed using the PubMed (2853 publications), Elsevier (3139 publications), eLibrary (784 publications) biomedical literature databases. Full-text articles were retrieved through PubMed Central (PMC), Science Direct, Research Gate, CyberLeninka electronic resources.

Keywords: dichlorodiphenyltrichloroethane, dichlorodiphenyldichloroethylene, DDT, DDE, endocrine disruptor, carcinogen

For citation: Morozova O.V., Bukina A.Yu., Popova V.G. et al. Two-faced Janus: on the 150th anniversary of the discovery of DDT. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2024;11(3):41–55. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-41-55>

ВВЕДЕНИЕ

Этиология злокачественных новообразований (ЗНО) является многофакторной и обусловлена как генетически детерминированными особенностями, так и влиянием факторов окружающей среды. Более 90 % ЗНО являются ненаследственными и возникают в результате действия экзогенных факторов, таких как химические канцерогены, ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, хронические инфекции и поведенческие факторы риска [1].

В последние десятилетия появляется все больше данных о ключевой роли загрязнения окружающей среды как фактора, способствующего росту онкологической заболеваемости [2, 3]. Эпидемиологические исследования убедительно демонстрируют взаимосвязь экспозиции к широкому спектру промышленных и сельскохозяйственных химических агентов, включая тяжелые металлы, пестициды, полихлорированные бифенилы и другие стойкие органические загрязнители, и высокого риска развития различных типов ЗНО [4].

Особое беспокойство вызывает неблагоприятное воздействие эндокринных дизрапторов — химических веществ, нарушающих функцию эндокринной системы и негативно влияющих на развитие и здоровье организма [5]. Многие промышленные и сельскохозяйственные химикаты, в том числе пластификаторы, пестициды, огнестойкие добавки и косметические соединения, проявляют свойства эндокринных дизрапторов, что связывают с высоким риском гормонозависимых патологий, включая рак молочной (РМЖ), предстательной желез, яичек и др. [6].

Стремительный рост объемов производства синтетических веществ в современном мире, обладающих высокой устойчивостью к биodeградации, обуславливает их накопление в окружающей среде и биоаккумуляцию в живых организмах [7]. Некоторые из этих веществ, созданные для улучшения жизни людей, могут привести к катастрофическим последствиям.

Ярким примером стойкого химического загрязнителя служит пестицид дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), широко применявшийся в середине XX века для борьбы с переносчиками малярии. Несмотря на то что использование ДДТ способствовало сокращению заболеваемости, его накопление в экосистемах вызвало серьезную обеспокоенность в связи с влиянием на здоровье человека и окружающую среду, что в итоге привело к запрету этого вещества во многих странах в 1970-х годах [8]. Тем не менее данный пестицид до сих пор применяется в ограниченном режиме для борьбы с малярией в некоторых регионах мира.

В первой части статьи представлены исторический обзор применения ДДТ, современное состояние борьбы с малярией, а также альтернативы этого пестицида. Во второй части дан комплексный анализ механизмов воздействия ДДТ на организм человека, в частности сообщается о его роли как эндокринного дизраптора и канцерогена. Рассматриваются такие ключевые аспекты, как влияние ДДТ и его метаболитов на женские и мужские половые гормоны, гормоны щитовидной железы, а также его эпигенетические свойства и канцерогенные эффекты. Такой всесторонний подход позволил сформировать целостное понимание роли ДДТ и его значения для здравоохранения в исторической ретроспективе, а также выявить ключевые закономерности и уроки, важные для совершенствования регуляторной политики и профилактики негативных последствий применения пестицидов.

Цель обзора — всесторонний анализ влияния пестицида ДДТ на сферу глобального здравоохранения, включая анализ динамики использования и запрета ДДТ в разное время в мировом масштабе и исследование механизмов его действия на организм человека, в частности влияния на эндокринную систему и канцерогенных эффектов.

ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДДТ

Общая информация. Дихлордифенилтрихлорэтан представляет собой хлорорганический пестицид контактного действия (рис. 1). Коммерческий препарат ДДТ является смесью изомеров, в составе которой присутствует около 65–80 % пара,ппара'-ДДТ (п,п'-ДДТ) (см. рис. 1, а), 15–21 % орто,пара'-ДДТ (о,п'-ДДТ) (см. рис. 1, б) и до 4 % пара,пара'-дихлордифенилдихлорэтана (п,п'-ДДД) (см. рис. 1, в) [9]. Механизм инсектицидного действия ДДТ заключается в нарушении функции нейронов насекомых за счет задержки закрытия натриевых каналов и препятствия открытию калиевых каналов во время реполяризации [10].

Дихлордифенилтрихлорэтан был синтезирован в 1874 г. Отмаром Цайдлером (Othmar Zeidler), однако его инсектицидные свойства были обнаружены только в 1939 г. швейцарским химиком Паулем Германом Мюллером (Paul Hermann Müller), получившим за открытие свойств ДДТ Нобелевскую премию [11]. В 1942 г. началось промышленное производство ДДТ [12]. Поскольку синтез и сырье были дешевы и доступны, этот пестицид быстро начали производить во многих странах мира. С 1940-х годов ДДТ широко использовался в качестве хлорорганического инсектицида для сельскохозяйственных культур, а также

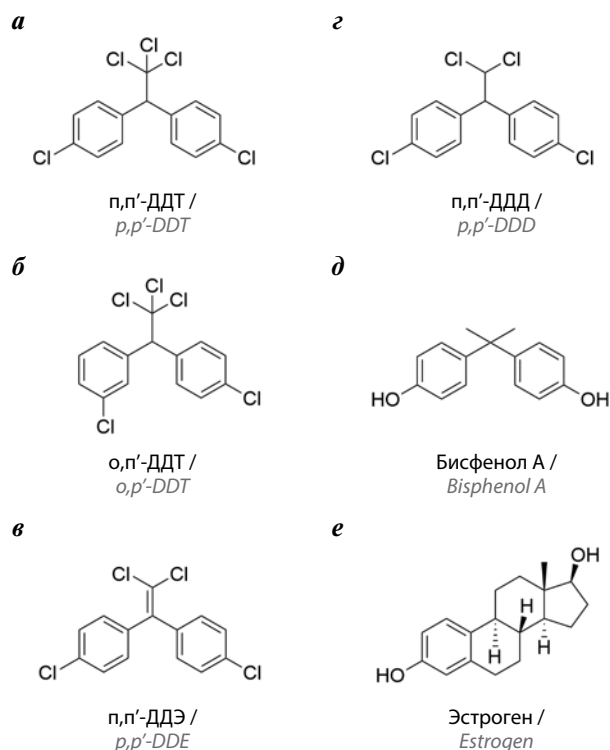


Рис. 1. Химические структуры дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) и его основных метаболитов (а–г); ксеноэстрогена бисфенола А (д) и эстрогена (е). п,п'-ДДТ – пара,пара'-ДДТ; о,п'-ДДТ – орто,пара'-ДДТ; п,п'-ДДД – пара,пара'-дихлордифенилдихлорэтан; п,п'-ДДЭ – пара,пара'-дихлордифенилдихлорэтилен

Fig. 1. Chemical structures of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and its main metabolites (a–g); xenoestrogen bisphenol A (d) and estrogen (e). p,p'-DDT – para,para'-DDT; o,p'-DDT – ortho,para'-DDT; p,p'-DDD – para,para'-dichlorodiphenyldichloroethane; p,p'-DDE – para,para'-dichlorodiphenyldichloroethylene

для борьбы с трансмиссивными болезнями, такими как малярия, тиф, сонная болезнь и речная слепота. Также его применяли в производстве пестицида дикофола и краски против обрастания подводной части рыболовных судов [13].

Борьба с малярией. В 1955 г. в рамках инициативы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ликвидации малярии ДДТ был предложен в качестве основного инсектицида для борьбы с переносчиками болезни. В программе приняли участие более 37 стран [14]. Основная стратегия заключалась в том, чтобы ликвидировать переносчиков малярии за 7 лет до достижения полной устойчивости комаров к ДДТ. В связи с этим тонны этого вещества были отправлены в пострадавшие страны. К 1960 г. программа осуществлялась в 66 странах, а еще в 17 находилась на стадии планирования. К 1965 г. были достигнуты успехи в борьбе с малярией в Европе и Северной Америке, на островных территориях – на Тайване, Ямайке и в Занзибаре [15], а также на Шри-Ланке и в Индии. Распыление ДДТ в помещениях снизило заболеваемость

малярией на Шри-Ланке с 1–2 млн случаев в год в 1950-е годы до 17 случаев к 1963 г. [16]. В Индии число случаев малярии сократилось с 75 млн в 1952 г. до 20 млн в 1956 г. [17]. В начале 1960-х годов ежегодное мировое потребление ДДТ составляло 400 тыс. тонн, из них 70–80 % этого пестицида использовалось в сельском хозяйстве [8, 13]. В целом за период 1950–1972 гг. оно составило 4,5 млн тонн [18].

Запрет ДДТ. В 1962 г. после публикации книги морского биолога Рэйчел Карсон (Rachel Carson) «Безмолвная весна» к ДДТ было привлечено внимание общественности. В своей работе Р. Карсон, в частности, ссылается на данные орнитолога Джеймса ДэУитта (James DeWitt), согласно которым воздействие этого вещества и других инсектицидов приводит к нарушению репродуктивной функции фазанов и перепелов, а также на результаты исследований профессоров Джорджа Уоллеса (George Wallace), Джозефа Хики (Joseph Hickey) и доктора Роя Баркера (Roy Barker), которые доказали влияние ДДТ на сокращение популяции малиновок [19]. Результаты дальнейших многочисленных исследований продемонстрировали чрезмерное распространение ДДТ в окружающей среде. Высокое содержание данного вещества и его метаболитов зарегистрировано в почве, сточных водах и питьевой воде. Кроме того, ДДТ обнаружен в тканях млекопитающих, рыб, рептилий и птиц, в частности в жировой ткани, печени, головном мозге, мышцах и яйцах. Анализ содержания этого пестицида и его основного метаболита дихлордифенилдихлорэтилена (ДДЭ) в овощах и фруктах также выявил контаминацию пестицидом. Также ДДТ был обнаружен в молоке кормящих женщин [12].

На основе полученных данных в 1969 г. Министерство сельского хозяйства США начало процесс по запрету использования ДДТ на различных культурах, а в 1972 г. Агентство по охране окружающей среды США (United States Environmental Protection Agency, EPA) окончательно запретило применение этого инсектицида. С начала 1970-х годов, вплоть до 1984 г., производство и использование ДДТ были прекращены в Швеции, Великобритании, Советском Союзе и частично Китае [8, 20]. С 1996 г. EPA участвовала в международных переговорах по контролю за использованием ДДТ и других стойких органических загрязнителей (СОЗ), используемых во всем мире [9]. В 2001 г. в Швеции под эгидой Программы Организации Объединенных Наций (ООН) по окружающей среде страны объединились и заключили договор о введении глобальных запретов или ограничений на СОЗ, включая ДДТ [21]. Стокгольмская конвенция о СОЗ вступила в силу в 2004 г.

Возврат к применению ДДТ. Хотя запрет на использование ДДТ не оказал большого влияния на сельское хозяйство, он значительно отразился на борьбе с малярией. Несмотря на многообещающие результаты программы 1950–1970 гг. по уничтожению этого заболевания, в некоторых странах вследствие сокращения поставок ДДТ произошли резкое увеличение числа

переносчиков малярии и рост заболеваемости. На Шри-Ланке в 1969 г. зарегистрированы 500 тыс. случаев заболевания, в то время как в Индонезии с 1965 по 1968 г. заболеваемость малярией выросла в 4 раза [16, 22]. Индия, располагающаяся на материке и граничащая с другими зараженными регионами, получила еще больший урон. Из-за полной утраты иммунитета к малярии в 1975 г. заболеваемость в Индии составила 25 млн человек [15]. Причинами возвращения эпидемии считают занос паразита в результате миграции людей, реинтродукцию переносчика, его поведенческие изменения и появление резистентности к инсектицидам у многих видов насекомых-вредителей [13]. Кроме того, в начале 1980-х годов ВОЗ прекратила использование ДДТ для остаточного распыления в помещениях (indoor residual spraying, IRS), сосредоточившись на применении лекарственных препаратов и обработанных инсектицидами противомоскитных сеток. Несмотря на принимаемые меры, в течение следующих нескольких десятилетий смертность от малярии неуклонно росла [23]. Из-за отсутствия инфраструктуры менее развитые страны оказались в невыгодном положении; самым проблемным регионом оставалась Африка.

В 2006 г. ВОЗ пересмотрела свою позицию в отношении ДДТ после исследований, которые продемонстрировали, что это химическое вещество представляет небольшую опасность для дикой природы и людей при условии надлежащего исполнения программ IRS. Всемирная организация здравоохранения поддержала применение ДДТ в странах Южной Африки и Индии, где малярия оставалась серьезной проблемой, сославшись на то, что преимущества использования этого пестицида перевешивают вред для окружающей среды и здоровья людей. Данные по странам, применяющим ДДТ, показали, что при правильном использовании IRS может снизить передачу малярии до 90 % [24].

В 2008 г. в перечень стран, ратифицировавших Стокгольмскую конвенцию о СОЗ, вошли 163 государства [25]. В рамках конвенции запрещалось применение ДДТ в сельском хозяйстве, в то время как его использование в качестве агента против малярии ограничивалось 15 странами (Ботсвана, Китай, Эфиопия, Индия, Мадагаскар, Маршалловы Острова, Маврикий, Марокко, Мозамбик, Мьянма, Сенегал, ЮАР, Свазиленд (ныне Эсватини), Уганда и Йемен). Кроме того, Индия использовала это вещество для борьбы с переносчиками паразитов, вызывающих лейшманиоз. Количество стран, производящих ДДТ, было сокращено до трех (до 2008 г. — Эфиопия, Китай и Индия, после 2009 г. — Китай, Индия и Северная Корея) [21]. В настоящее время единственным производителем и экспортером ДДТ остается Индия.

Альтернативы ДДТ. Тем не менее международные организации под эгидой Глобального экологического фонда (ГЭФ) были настроены на максимальное сокращение использования ДДТ в мире. В связи с этим ГЭФ

совместно с ВОЗ разработал программу комплексной борьбы с переносчиками малярии, которую успешно реализовывали с 2003 по 2020 г. более чем в 30 странах Африки, Центральной Америки и Ближнего Востока [26]. В целом в рамках проекта удалось сократить число случаев малярии на 63 %, а случаев, связанных с паразитами, вызывающими самый высокий уровень смертности в мире, — более чем на 86 %. За указанный период зарегистрировано сокращение мирового производства ДДТ на 32 %. За период 2001–2014 гг. глобальное использование ДДТ для борьбы с трансмиссивными болезнями снизилось на 30 %. Сообщается, что 25 (80,6 %) стран из 31 прекратили использование этого вещества к 2018 г. [27]. На саммите ООН, посвященном 20-летию Стокгольмской конвенции, экспертная группа запланировала прекратить производство и использование ДДТ до конца 2022 г.

Главным фактором окончательного отказа от ДДТ может стать широкое распространение вакцины от малярии в странах Африки, Южного Кавказа и Индии. В 2021 г. ВОЗ одобрила к использованию вакцину против малярии RTS,S/AS01 (Mosquirix®) (GlaxoSmithKline, Великобритания). Основаниями для этого послужили результаты пилотной программы, реализуемой в Гане, Кении и Малави, в которой с 2019 г. приняли участие более 800 тыс. детей. Клинические испытания показали, что данная вакцина обладает высокой эффективностью как при первичной инфекции, так и при повторном заболевании [28, 29]. По состоянию на 2023 г. 1,5 млн детей в Гане, Кении и Малави получили, по крайней мере, 1 инъекцию вакцины, при этом более 4,5 млн ее доз введено в ходе реализации программ плановой иммунизации этих стран [30]. В течение следующих 2 лет вакцину получат еще 9 стран: Бенин, Буркина-Фасо, Бурунди, Камерун, Демократическая Республика Конго, Либерия, Нигер, Сьерра-Леоне и Уганда [30, 31].

ДЕЙСТВИЕ ДДТ НА ЧЕЛОВЕКА

Активное применение ДДТ привело к масштабному загрязнению окружающей среды, последствия которого до сих пор оказывают негативное влияние на здоровье людей. Население может подвергаться воздействию этого вещества и его метаболитов в результате потребления зараженных пищевых продуктов из районов, где ДДТ все еще используется, или содержащих биоаккумулированные остатки [32]. В организм человека ДДТ в основном попадает пероральным способом через пищу. В результате биотрансформации этого пестицида происходит последовательное образование различных метаболитов, включая ДДЭ, ДДД, 1-хлор-2,2-бис-(4-хлорфенил)этан (DDMU, ХДДЭ), бис(хлорфенил)-1-хлорэтан (DDMS, ДМДС), 2,2-бис(4-хлорфенил)этилен (DDNU, ДХФЭ), бис(4-хлорфенил)этанол (DDOH, БХФЭ), бис(хлорфенил)уксусную кислоту (DDA, ДДА), дихлордифенилметан (DDM, ДДМ), бис(4-хлорфенил)ацетонитрил (DDCN, ДХФАН) и дихлорбензофенон (DCBP,

ДХБФ) [33]. Дихлордифенилдихлорэтилен устойчив к дальнейшей биотрансформации, в связи с чем, как правило, является компонентом, наиболее широко обнаруживаемым в окружающей среде. Дихлордифенилтрихлорэтан, ДДЭ и ДДД сильно адсорбируются в почве, при этом слабо растворяются в воде, что обуславливает низкую степень их вымывания в нижние слои почвы и грунтовые воды. В зависимости от типа почвы период полураспада ДДТ составляет от 2 до 25 лет [34]. В настоящее время идет активная работа по удалению ДДТ и его метаболитов из почвы, в том числе с помощью различных микроорганизмов, растений и дождевых червей [35].

При попадании в организм человека ДДТ, поступая в лимфу и кровь, легко распределяется по всем тканям организма и в конечном счете сохраняется пропорционально содержанию липидов в ткани. Продукты метаболизма этого вещества выводятся с желчью и частично с мочой [32]. В исследовании М. Koureas и соавт. содержатся статистические данные о географическом распределении уровней ДДЭ в крови. Общие мировые концентрации ДДЭ снизились с 5207 мкг/кг липидов в период с 1951 по 1969 г. до 207 мкг/кг липидов после 2000 г. [36]. Высокая липофильность ДДТ обуславливает его депонирование в жировых тканях человека [37]. Период полураспада этого вещества в тканях человека составляет от 5 до 10 лет. Метаболиты ДДТ передаются новорожденным с молоком матери, а также проникают через плаценту [38]. При этом период полураспада данного вещества у кормящих женщин в 2 раза меньше, чем у нелактировавших [39].

Как острое, так и хроническое действие ДДТ на человека вызывает различные негативные последствия. По структуре это вещество является аналогом селективных нестероидных модуляторов половых рецепторов, таких как бисфенол А (см. рис. 1, *д*) и диэтилstilбестрол [40, 41]. Изомеры и метаболиты ДДТ проявляют плейотропные эндокринные эффекты.

Влияние ДДТ на женские половые гормоны. Для п,п'-ДДТ, о,п'-ДДТ, о,п'-ДДД и о,п'-ДДЭ продемонстрирована способность связываться с рецептором эстрогена (ER) [42, 43]. Для метаболитов ХДДЭ, ДМДС и ДХФАН показана способность активировать экспрессию гена эстроген-респонсивного элемента вителлогена (*VTGI*) *in vitro*, что говорит о запуске эстрогенового сигналинга. При этом для метаболита ДДА продемонстрирована антиэстрогенная активность [44]. Результаты исследования L. Wang и соавт. показали, что способность производных ДДТ связываться с ER α и ER β убывает в следующем порядке: БХФЭ (концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) 0,43 мкМ), о,п'-ДДТ (IC_{50} 3 мкМ), о,п'-ДДЭ (IC_{50} 10 мкМ), п,п'-ДДТ (IC_{50} 16 мкМ), п,п'-ДДД (IC_{50} 32 мкМ), ДХБФ (IC_{50} 41 мкМ), п,п'-ДДЭ (IC_{50} 53 мкМ), о,п'-ДДД (IC_{50} 66 мкМ) [45]. Продemonстрировано, что ДДТ усиливает взаимодействие ER с его респонсивными элементами, в частности с транс-

крипционным фактором AP-1, что приводит к активации пролиферации клеток и стимуляции роста эстрогензависимых тканей [45, 46]. Также для ДДТ характерно взаимодействие с эстрогенсвязанным рецептором γ (ERR γ) [47]. Результаты исследования *in vitro* показали, что аффинность изомеров и метаболитов ДДТ к ERR γ убывает в следующем порядке: БХФЭ (IC_{50} 1,5 мкМ), о,п'-ДДД (IC_{50} 4,3 мкМ), п,п'-ДДД (IC_{50} 4,8 мкМ), п,п'-ДДТ (IC_{50} 19 мкМ), о,п'-ДДТ (IC_{50} 35 мкМ), ДХБФ (IC_{50} 351 мкМ), п,п'-ДДЭ (IC_{50} >400 мкМ) [48]. В исследовании А.К. Wojtowicz и соавт. выявлена интересная закономерность: при однократном действии ДДТ и его метаболитов, за исключением о,п'-ДДТ, на фолликулы яичников наблюдались сильные эстрогенные эффекты, в то время как после повторного воздействия ДДТ зарегистрировано антиэстрогенное действие [49].

Эстрогеноподобный эффект ДДТ показан на различных моделях *in vivo* [50]. На модели овариэктомированных мышей, для которых характерен пониженный уровень эстрадиола, продемонстрированы утеротрофные эффекты ДДТ, выраженные в виде увеличения массы матки и развития псевдоэструса [51]. Метаболиты о,п'-ДДТ, о,п'-ДДЭ и БХФЭ также могут связываться с прогестероном (IC_{50} ~4 мкМ), который в норме ингибирует сигналинг ER. В результате повышенная экспрессия ER в сочетании с эстрогенным действием ДДТ оказывает более сильное эстрогенное влияние на гормонально-чувствительные органы [52]. Результаты исследований *in vivo* на модели крыс продемонстрировали, что метаболит о,п'-ДДТ снижает экспрессию специфичных для яичников генов: *PR* (ген рецептора прогестерона), *P450sc* и *Star* (гены синтеза прогестерона), *SULT1E1* (ген метаболизма эстрогенов), *EREG* (ген пролиферации гранулезных клеток), а также гена *COX-2*, ответственного за биосинтез простагландинов, и гена транскрипционного фактора *RUNX1* [53]. У потомства мышей, хронически подвергавшихся воздействию п,п'-ДДТ, наблюдались преждевременные роды и повышенная смертность до отъема [54].

Наличие ДДТ и его метаболитов в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста ассоциировано с уменьшением длительности лютеиновой фазы, а также со снижением уровня ER и прогестерона в перiovуляторной и лютеиновой фазах менструального цикла, критически важных для протекания овуляции и поддержания беременности на ранних сроках [55, 56]. Метаболиты п,п'-ДДЭ, п,п'-ДДД и о,п'-ДДТ ассоциированы с повышенным уровнем гомоцистеина у беременных женщин, что увеличивает риск развития осложнений [57]. Высокий уровень ДДЭ в сыворотке беременных женщин коррелировал с риском преждевременных и патологических родов, сниженной массы плода, а также мертворождением [58–60]. Общее содержание ДДТ в молоке кормящих женщин в 1950 г. составило 5000 мкг/кг, к 1990 г. оно снизилось до 300 мкг/кг, к 1999 г. — до 160 мкг/кг при разрешенной ВОЗ дозе

этого вещества 5–10 мкг/кг [61, 62]. В 2000-х годах в различных районах, где ранее применялся ДДТ, его метаболиты обнаруживались в материнском молоке, плаценте и пуповинной крови в концентрациях, превышающих допустимые [63, 64]. В ходе исследования 2021 г. в когорте кормящих женщин из Эфиопии выявлено, что содержание метаболитов ДДТ в материнском молоке почти в 100 раз превышает рекомендуемые ВОЗ концентрации этого вещества [65]. Таким образом, воздействие ДДТ на младенцев в районах, где применяется или до недавнего времени применялся IRS, является актуальной проблемой.

У матерей, в грудном молоке которых обнаружен ДДТ (1-я группа), в 2 раза чаще рождались дети с малой массой тела и недоношенные, чем у матерей, в молоке которых этот инсектицид не обнаружен (2-я группа). Все случаи рождения детей с пороками развития относились только к 1-й группе [66]. Высокий риск неблагоприятного влияния на здоровье младенцев ДДТ обусловлен в основном не полностью сформированными механизмами детоксикации и высокой чувствительностью молодых организмов. Младенцы подвергаются воздействию высоких уровней ДДТ из-за потребления большего по сравнению со взрослыми количества пищи по отношению к массе тела [67].

Исследования, проведенные E. Coker и соавт. в провинции Лимпопо (ЮАР), где используется IRS, позволили выявить ассоциацию между наличием п,п'-ДДТ и о,п'-ДДТ в крови матери и повышением индекса массы, длины тела и размера головы у новорожденных девочек [68, 69]. Для той же когорты исследуемых показана ассоциация влияния ДДТ и его метаболитов во время беременности с развитием поведенческих проблем у детей до 2 лет, таких как замкнутость (п,п'-ДДТ), оппозиционно-вызывающее поведение (п,п'-ДДТ) и синдром дефицита внимания и гиперактивности (п,п'-ДДЭ) [70].

Дихлордифенилхлорэтилен является конкурентным ингибитором ароматазы, в связи с чем может происходить нарушение синтеза эстрогенов из андрогенов. Он индуцирует повышение активности микросомальной ароматазы у самцов крыс *in vivo*, а также в стромальных клетках эндометрия *in vitro* [71, 72]. Пренатальные уровни ДДЭ значимо связаны с повышенной экспрессией генов ароматазы [73]. С учетом того что активность ароматазы важна для поддержания беременности и регуляции родов на поздних сроках беременности, ингибирование активности этого фермента может ухудшить исход беременности.

Влияние ДДТ на мужские половые гормоны. В исследованиях *in vitro* показано, что метаболиты п,п'-ДДТ, п,п'-ДДД, п,п'-ДДЭ и о,п'-ДДТ могут связываться с андрогеновым рецептором (AR). При этом аффинность п,п'-ДДТ, п,п'-ДДД, п,п'-ДДЭ к AR в 200 раз более выраженная, чем к ER. В свою очередь, о,п'-ДДТ связывается с AR в 40 раз слабее, чем с ER [74]. Соединения о,п'-ДДТ, о,п'-ДДЭ, п,п'-ДДЭ, о,п'-ДДД,

п,п'-ДДТ и п,п'-ДДД действуют как антагонисты AR, при этом основную антиандрогенную роль при действии ДДТ отводят наиболее стойкому метаболиту — п,п'-ДДЭ [75, 76]. Механизм действия п,п'-ДДЭ заключается в специфическом взаимодействии с сайтом AR BF3, что вызывает дестабилизацию связанного с рецептором дигидротестостерона и приводит к его высвобождению из лигандсвязывающего домена AR [77].

In vivo также было показано, что п,п'-ДДЭ представляет собой антагонист AR и при этом оказывает влияние на андрогензависимые гены [78, 79]. У самцов крыс, подвергшихся перинатальному действию п,п'-ДДЭ, наблюдаются сокращение аногенитального расстояния, гипоспадия, а также крипторхизм, что соответствует появлению симптомов дисгенезии яичек [77, 80]. Введение п,п'-ДДЭ отъемышам приводило к задержке наступления пубертатного периода и увеличению массы тела. У взрослых самцов крыс при введении п,п'-ДДЭ снижался вес семенных пузырьков и предстательной железы [74]. Результаты экспериментов на крысах показали, что перинатальное введение ДДЭ вызывает феминизацию у самцов и изменяет чувствительность предстательной железы при дальнейшем воздействии этого вещества на взрослых самцов. Кроме того, отмечен хронический гнойный простатит [81]. Влияние п,п'-ДДЭ на самцов крыс пубертатного возраста приводило к пороку развития сперматозоидов, а также к снижению их плотности и параметров подвижности, которые на молекулярном уровне сопровождалась индукцией апоптоза через митохондриальный сигнальный путь, а также уменьшением экспрессии антиоксидантного белка PHGPx [82]. У самцов крыс препубертатного и пубертатного возраста после воздействия ДДЭ наблюдалось значительное снижение циркулирующего сывороточного тестостерона [83]. Результаты исследования S.E. Brien и соавт. показали, что однократное воздействие п,п'-ДДЭ вызывает эректильную дисфункцию у самцов крыс [84]. Данные, полученные в ходе ряда исследований *in vivo*, свидетельствуют о том, что небольшие дозы ДДЭ более эффективны, чем высокие [83].

Результаты большинства эпидемиологических исследований демонстрируют противоречия между внутриутробным воздействием ДДТ/ДДЭ и аногенитальным расстоянием, гипоспадией или размерами полового члена у новорожденных мальчиков [85–87]. Также выявлено, что пренатальное воздействие ДДЭ на новорожденных девочек приводит к увеличению аногенитального расстояния, что соответствует эффекту маскулинизации [86]. В то же время результаты исследования L. Torres-Sanchez и соавт. показали, что действие ДДЭ в сыворотке крови беременных женщин в течение I триместра беременности связано со статистически значимым снижением аногенитального расстояния у новорожденных мальчиков [88]. Недостатком данного исследования может быть небольшая выборка испытуемых. Показано, что влияние ДДТ

приводит к нарушению сперматогенеза. Анализ спермы более чем 300 мужчин в возрасте от 18 до 40 лет, проживающих в районе, где проводится IRS, показал положительную корреляцию между уровнем п,п'-ДДТ/п,п'-ДДЭ и наличием таких патологий, как тератозоо-, астенозоо- и олигозооспермия [89]. Также получены данные о негативном влиянии п,п'-ДДТ/п,п'-ДДЭ на морфологию и подвижность сперматозоидов, ассоциированных с повреждениями ДНК и, в меньшей степени, дефектами хроматина [90]. Воздействие ДДТ неблагоприятно влияет на мужские половые гормоны. В исследовании М. Bornman и соавт. проведено сравнение уровня различных гормонов и концентрации ДДТ/ДДЭ в крови мужчин, живущих в условиях IRS, с показателями мужчин, не подвергающихся воздействию пестицидов. Выявлена ассоциация между концентрацией ДДТ и ДДЭ в сыворотке крови с повышением уровней общего, свободного и биодоступного тестостерона и снижением уровня фолликулостимулирующего гормона. Также показана связь содержания ДДТ в крови с уменьшением уровня лютеинизирующего гормона и увеличением уровня эстрадиола [91]. Выявлена корреляция между мужским бесплодием и уровнями о,п'-ДДТ и п,п'-ДДТ в моче и сыворотке крови [92]. Е. Regidor и соавт. установили, что производственное воздействие пестицидов (в том числе ДДТ) на отцов приводит к высокому риску гибели плода из-за врожденных аномалий [93]. В ходе исследования А. Lister и соавт. проведен сравнительный анализ эпигенетических изменений в сперматозоидах мужчин из провинции Лимпопо, где проводится IRS, и мужчин, проживающих в Гренландии и не контактирующих с ДДТ. В результате идентифицированы геномные области с измененным метилированием ДНК и дифференциальным обогащением модификацией H3K4me3 в сайтах генома, содержащих мобильные элементы и области, регулирующие процессы фертильности, нервно-психического развития, нарушения в которых ассоциированы с формированием ЗНО [94].

Влияние ДДТ на гормоны щитовидной железы. Выявлено, что метаболиты ДДТ также влияют на гормоны щитовидной железы. Результаты исследования *in vivo* продемонстрировали снижение уровня общего и свободного тироксина и транстиретина под воздействием п,п'-ДДЭ [95]. Анализ влияния СОЗ в организме беременных женщин на развитие ребенка выявил отрицательную связь между концентрацией п,п'-ДДЭ и уровнем тиреотропного гормона в крови матери, а также уровнем свободного трийодтиронина в крови ребенка. Кроме того, наличие п,п'-ДДЭ в сыворотке крови матери положительно коррелировало с послеродовым увеличением массы тела и меньшей длиной тела ребенка [96]. Результаты похожего исследования, проведенного в Университете Хоккайдо (Япония), показали отрицательную связь между уровнями п,п'-ДДЭ и о,п'-ДДТ и уровнем свободного Т4 в крови матери [97].

В ходе исследования VHEMBE (Venda Health Examination of Mothers, Babies and their Environment) в регионе, где используется IRS (Лимпопо), обнаружена обратная корреляция между уровнями о,п'-ДДТ в крови/моче матери и Т4 в пяточной пробе крови новорожденных мальчиков [98]. Важной особенностью данной работы является размер исследуемой когорты — более 700 матерей и младенцев. Внутриутробное действие ДДТ может приводить к изменению гомеостаза гормонов щитовидной железы за счет эпигенетических механизмов. Результаты исследования S. Kim и соавт. показали, что наличие ДДЭ в сыворотке матерей, родивших девочек, ассоциировано с метилированием гена *DIO3* в плаценте, а уровень ДДТ в сыворотке женщин, родивших мальчиков, — гена *MCT8* [99].

Эпигенетические эффекты ДДТ. При внутриутробном действии ДДТ формируется наследуемый эпигенетический профиль, который включает изменение паттернов экспрессии некодирующих РНК, а также нарушения уровня метилирования ДНК по всему геному [100]. Для метаболитов ХДДЭ и ДДА показана способность связываться с ДНК-метилтрансферазой DNMT1, что приводило к гипометилированию генома в тестах *in vitro*. Кроме того, метаболиты изменяли уровень метилирования ДНК в промоторных областях генов, связанных с половым развитием, и экспрессию генов *SOX9* и *OCT4* в эмбриональных стволовых клетках [101]. В исследовании Е. Nilsson и соавт. в гранулезных клетках самок крыс поколения F3, чьи предки из поколения F1 подвергались внутриутробному действию ДДТ, обнаружены изменения профилей геномного метилирования и некодирующих РНК, относящихся к сайтам расположения генов передачи сигналов, транскрипции, рецепторов и цитоскелета, в том числе генов, связанных с заболеванием яичников [102]. По данным М.К. Skinner и соавт., влияние ДДТ на разные поколения различается. *In vivo* на крысах обнаружено, что максимальная степень различий метилирования ДНК сперматозоидов характерна для поколения F2, но не для поколения F3. Также в поколении F2 наблюдалось значительное снижение количества дифференциально экспрессируемых длинных и малых некодирующих РНК, включая miRNA, piRNA и stRNA, по сравнению с поколениями F1 и F3. Анализ изменений гистоновых модификаций не выявил значительных различий между поколениями, однако обнаружены трансгенерационные изменения в местах удержания гистонов в хроматине [103]. Результаты еще одного исследования показали, что у самок крыс поколения F3 п,п'-ДДТ вызывает нарушения в яичниках, выраженные в потере примордиальных фолликулов, которая обусловлена эпигенетическими изменениями примордиальных фолликулов. У самцов крыс п,п'-ДДТ продемонстрировал трансгенерационные патологические эффекты в яичках и предстательной железе, также выявлена тенденция к заболеваниям почек. Для самцов из поколения F2 характерен более ранний

пубертат по сравнению с контролем, в то время как для поколения F3 наблюдалась обратная зависимость. В когорте самцов и самок F3 отмечено значительное повышение степени ожирения [104]. Влияние ДДТ способствует значительному увеличению количества miRNA в сперме самцов крыс, в частности miRNA-10b, ассоциированной с развитием клеток, тканей, органов и эмбрионов, и дифференцировкой клеток, а также связанной с аномальным развитием кроветворной и иммунной систем у эмбрионов. Кроме того, введение РНК из спермы самцов, подвергшихся действию ДДТ, в эмбрионы интактных родителей приводило к увеличению частоты возникновения и объема опухолей при РМЖ, индуцированных 7,12-диметилбенз[а]антраценом [105].

Канцерогенные эффекты ДДТ. С 1950-х годов в литературе появляются данные о возможном канцерогенном действии ДДТ. На настоящий момент насчитывается более 1000 исследований канцерогенных эффектов этого вещества. В 1991 г. ДДТ и его метаболиты были классифицированы Международным агентством по изучению рака (МАИР) как возможные канцерогены (группа 2В), что свидетельствует о канцерогенности ДДТ в отношении животных и отсутствии адекватных данных для человека [12]. В 2015 г. МАИР на основе накопленных за последние 20 лет эпидемиологических, экспериментальных и механистических данных включило ДДТ и ДДЭ в группу вероятных канцерогенов (группу 2А), что означает ограниченное доказательство канцерогенности для человека и достаточное — для животных. Больше всего информации имеется по РМЖ и лимфоме. Совокупность эпидемиологических, экспериментальных и механистических данных указывает на положительную корреляцию между воздействием ДДТ и риском развития рака печени, яичек и неходжкинской лимфомы (НХЛ) [9].

Результаты вложенных исследований «случай — контроль», проведенных в Линьсяне и Хаймене (Китай), продемонстрировали сильную связь между гепатоцеллюлярной карциномой и концентрацией метаболита п,п'-ДДТ, но не п,п'-ДДЭ, в образцах крови. Более высокий риск возникновения гепатоцеллюлярной карциномы характерен для лиц с меньшей концентрацией метаболита п,п'-ДДЭ, что говорит о прямом воздействии ДДТ [106, 107]. Результаты многочисленных исследований *in vivo* указывают на способность ДДТ вызывать образование опухолей печени у мышей [54, 108, 109]. Вывод о влиянии этого вещества на возникновение рака яичников был сделан на основе вложенных исследований «случай — контроль» К.А. McGlynn и соавт. и М.Р. Purdue и соавт. В рамках первого исследования проведен анализ корреляции между возникновением опухоли зародышевых клеток яичек и концентрациями п,п'-ДДТ, п,п'-ДДЭ и других хлорорганических соединений. В анализе использовали сыворотку крови 739 мужчин с опухолью зародышевых клеток яичек и 915 контрольных проб. Развитие данной опухоли статистически

значимо ассоциировалось с повышением уровня п,п'-ДДЭ [110]. Результаты исследования М.Р. Purdue и соавт., в которое вошли 49 пациентов с новообразованиями и 51 участник группы контроля, показали связь возникновения герминальных опухолей яичек с концентрациями п,п'-ДДЭ в крови [111]. Более чем в 30 работах оценен риск развития лимфогемопоэтических ЗНО в зависимости от воздействия ДДТ [9]. В когортных исследованиях с использованием метода «случай — контроль» связь между НХЛ и ДДТ, ДДЭ не обнаружена или выявлены слабые ассоциации с п,п'-ДДЭ. Результаты обширного исследования датских эпидемиологов с использованием предиагностических образцов из жировой ткани показали более высокий риск возникновения НХЛ при повышенных уровнях ДДТ, что не было характерно для п,п'-ДДЭ [112]. Также проведены эпидемиологические исследования в когорте лиц, работавших в сельском хозяйстве в годы интенсивного использования ДДТ. В группе фермеров и коммерческих пользователей пестицидов в США ($n = 54\,306$) выявлены 523 случая НХЛ. Для всех морфологических типов НХЛ отмечены статистически значимые положительные тенденции воздействия ДДТ во время его использования [9, 113]. В ходе работ шведских авторов с использованием метода «случай — контроль» и биологических образцов обнаружена положительная связь между повышенным уровнем п,п'-ДДЭ в крови и риском развития НХЛ. Кроме того, посмертные измерения ДДТ и ДДЭ в жировой ткани показали увеличение риска возникновения данной патологии при высоких уровнях ДДЭ [114].

Одной из наиболее исследуемых нозологий в контексте влияния ДДТ является РМЖ. Влияние ДДТ на развитие данной патологии обусловлено его эстрогеноподобным эффектом: это вещество взаимодействует с ER, что приводит к активации транскрипции через эстроген-респонсивные элементы [115]. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что о,п'-ДДТ и п,п'-ДДТ усиливают взаимодействие ER с генами, стимулирующими рост клеток в ткани молочной железы. Кроме того, о,п'-ДДТ может синергически взаимодействовать с эстрогеном, что вызывает усиленный эстрогенный ответ. Показано, что ДДТ и ДДЭ стимулируют образование 16- α -гидроксиэстрогена, который обладает выраженным эстрогенным эффектом и генотоксичностью, а также является фактором риска развития РМЖ [116].

До 1990-х годов эпидемиологические данные о риске развития РМЖ, связанном с влиянием ДДТ, были весьма противоречивы, что объясняется несовершенством методологических подходов и методов статистического анализа, а также зачастую малым числом пациентов в выборке. В основном исследования были направлены на оценку содержания хлорорганических пестицидов, в том числе ДДТ (в форме его метаболитов п,п'-ДДТ и п,п'-ДДЭ), в сыворотке крови [117]. С течением времени, когда лица, подвергавшиеся дейст-

вию ДДТ во время его пикового применения в середине прошлого века, достигли зрелого и пожилого возраста, появились новые данные о влиянии этого вещества на их здоровье.

Способность соединения накапливаться в жировой ткани и его медленное выведение из организма использованы для анализа содержания метаболитических производных ДДТ спустя несколько десятилетий после его воздействия. Подход, основанный на одно-временной количественной оценке 3 основных метаболитов ДДТ (п,п'-ДДТ, п,п'-ДДЭ, о,п'-ДДТ), предложенный В. Cohn и соавт., позволил оценить возможные различия в эффектах этих соединений. Использование многокомпонентного анализа обусловлено тем, что п,п'-ДДТ является основным метаболитом ДДТ; п,п'-ДДЭ — наиболее стойкое производное ДДТ, которое может как образовываться в организме человека, так и попадать в него непосредственно из пищевых источников; о,п'-ДДТ — метаболит примеси коммерческого ДДТ, наиболее быстро разлагаемый в организме, что делает возможным его использование в качестве маркера недавнего воздействия [118, 119]. Таким образом, абсолютные и относительные уровни изомеров ДДТ могут представлять разные периоды воздействия пестицида. Кроме того, эти соединения обладают разной эндокринной активностью [74], что предполагает вероятность их различного воздействия на человека.

Как было отмечено выше, наиболее критично для развития РМЖ попадание ДДТ в организм в препубертатный период в связи с тем, что именно в это время происходит накопление жировой ткани в области молочной железы и яичников [120]. В данный период ксеноэстрогены могут увеличивать период роста протоков и развития ацинарных структур во время каждого менструального цикла и способствовать аномальной организации ткани, что впоследствии может стать причиной канцерогенеза. Так, в образцах жировой ткани пациенток с РМЖ обнаружены более высокие концентрации ДДТ и ДДЭ по сравнению с женщинами, у которых было доброкачественное заболевание молочной железы [121]. В.А. Cohn и соавт. провели исследование на выборке образцов крови, полученных в 1959–1967 гг. от молодых женщин, и выявили, что воздействие п,п'-ДДТ до наступления половой зрелости связано с 5-кратным повышением риска развития РМЖ в пременопаузе (до 50 лет), при этом наибольший риск наблюдался у женщин, подвергшихся воздействию еще раньше, к 14 годам. В то же время у женщин этого же возраста, не подвергавшихся воздействию п,п'-ДДТ до 14 лет, не выявлено связи между ДДТ и РМЖ [120]. Результаты исследования В.А. Cohn и соавт., опубликованного в 2019 г., продемонстрировали прямую корреляцию между риском развития РМЖ во время ранней постменопаузы (50–54 года) и воздействия ДДТ в младенчестве [122]. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что первоначальное воздействие п,п'-ДДТ в критический период

раннего возраста более значимый фактор возникновения РМЖ, чем хроническое воздействие его метаболита п,п'-ДДЭ.

Результаты приведенных исследований демонстрируют, что риск развития РМЖ зависит от времени первого воздействия ДДТ, причем основной период чувствительности к действию пестицида начинается в раннем возрасте. Также авторы предполагают, что ДДТ как эндокринный дизраптор может влиять на молочную железу от внутриутробного развития до менопаузы.

Благодаря подходу В.А. Cohn удалось эпидемиологически показать трансгенерационные эффекты ДДТ и его метаболитов. Продемонстрировано, что воздействие ДДТ на матерей (F0) в значительной степени связано с повышенным риском развития ожирения у их дочерей (F1) и внуков (F2) [123, 124]. Перинатальное влияние ДДТ также связывают с факторами риска возникновения РМЖ в последующих поколениях. В исследовании В.А. Cohn и соавт. выявлена ассоциация повышенного уровня о,п'-ДДТ в сыворотке крови матерей (F0) с 4-кратным увеличением риска развития РМЖ у дочерей (F1). Кроме того, обнаружена корреляция между повышенным уровнем о,п'-ДДТ и поздней стадией онкологического заболевания на момент постановки диагноза (с регионарными и отдаленными метастазами), а также с возникновением HER2-положительных опухолей (HER2 — рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа), независимо от наличия избыточной массы тела у матери, РМЖ в анамнезе и концентрации п,п'-ДДЭ [125]. Совместное воздействие п,п'-ДДТ и п,п'-ДДЭ больше ассоциировано с увеличением плотности соединительной ткани молочной железы, в то время как о,п'-ДДТ действует в основном на неплотную жировую ткань [126].

Канцерогенные соединения обладают специфическим профилем молекулярного действия, который предполагает такие ключевые характеристики (КХ), как электрофильность или влияние на метаболитические пути генотоксичности (КХ2), способность воздействовать на репарацию ДНК и геномную нестабильность (КХ3), эпигенетическая активность (КХ4), способности индуцировать окислительный стресс (КХ5), воспаление (КХ6), иммуносупрессивные свойства (КХ7), модулировать активность рецепторов (КХ8), вызывать иммортализацию (КХ9), влиять на пролиферацию, гибель и питание клеток (КХ10) [127]. Дихлордифенилтрихлорэтан не является электрофилом, однако может оказывать множественные эффекты на биохимические процессы в клетке, нарушая клеточный метаболизм (КХ1). Результаты исследования D. Theile и соавт. показали, что при воздействии метаболитов о,п'-ДДТ и о,п'-ДДЭ происходит индукция экспрессии генов цитохромов P450 *CYP1A1*, *CYP1A2* и *CYP3A4*, а также генов УДФ-глюкуронозилтрансфераз *UGT1A3*, *UGT1A9* и *UGT2B7 in vitro*. С помощью ферментативного анализа продемонстрирована способность метаболитов о,п'-ДДТ и о,п'-ДДЭ ингибировать

экспрессию гена *CYP2C19* — кодирующий фермент, который метаболизирует среди других субстратов циклофосамид и фенобарбитал [70]. В ходе исследования *in vivo* выявлено, что воздействие ДДТ на крыс приводит к значительной индукции цитохромов P450 CYP2B1/2B2 и CYP3A2, но не влияет на активность CYP2E1 и P450-редуктазы. Поскольку CYP3A2 участвует в метаболизме андрогенов, было высказано предположение, что ДДТ может модулировать половой метаболический диморфизм [128]. Данных о генотоксических свойствах ДДТ и его способности влиять на репарацию (KX2 и KX3) в литературе не представлено. Дихлордифенилтрихлорэтан индуцирует изменения в механизмах эпигенетической регуляции транскрипции (KX4), включая влияние на метилирование ДНК, некодирующие РНК, а также проявляет трансгенерационные эффекты, как было описано выше. Это вещество вызывает окислительный стресс и воспаление, что соответствует KX5 и KX6. Результаты исследования L. Song и соавт. на клетках колоректальной аденокарциномы DLD1, гепатоцеллюлярной карциномы Hep G2 и мышинных моделях продемонстрировали, что п,п'-ДДТ способствует увеличению количества активных форм кислорода, а также ингибирует активность антиоксидантного белка SOD, в результате чего происходит значительное увеличение уровня экспрессии β -катенина и нижестоящих мишеней (с-Мус и циклина D1), а также ингибирование активности GSK3 β [129, 130]. По данным M. Zhao и соавт., рацемат о,п'-ДДТ (в основном за счет активности R-энантиомера) вызывает окислительный стресс в нейронных клетках PC12, на что указывают высвобождение внеклеточной лактатдегидрогеназы, повышенная ферментативная активность супероксиддисмутазы и накопление окисленного малонового диальдегида [131]. Дихлордифенилтрихлорэтан может вызывать повышенную секрецию таких провоспалительных цитокинов, как интерферон γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли α (TNF- α) и интерлейкины 1 β и 6 в моноцитах и лимфоцитах периферической крови [132]. При этом стимуляция гиперэкспрессии интерлейкинов контролируется через сигналинг p38 MAPK [133]. Результаты исследования E.H. Nap и соавт. продемонстрировали, что о,п'-ДДТ индуцирует повышенную экспрессию воспалительного медиатора COX-2 в мышинных макрофагах за счет активации сигнальных молекул путей MAPK и PI3K/Akt. Полученные данные указывают на то, что ДДТ опосредует фосфорилирование белков Akt, ERK, p38 и JNK, в результате чего происходят активация транскрипционных факторов AP-1 и CRE и последующая экспрессия COX-2. Еще одним из последствий окислительного стресса, индуцированного действием ДДТ, является активация сигнального пути Wnt/ β -катенин [134].

Иммуносупрессивных эффектов (KX7) для ДДТ зарегистрировано не было. Благодаря своему химическому строению ДДТ обладает высокой активностью

в отношении различных рецепторов (KX8), включая ER, AR, арильный углеводородный рецептор (AhR), фарнезоидный X рецептор (FXR), рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом (PPAR), прегнан X рецептор (PXR) и рецептор ретиноевой кислоты (RAR) [9]. Основные механизмы действия ДДТ, направленные на модулирование гормонов, были описаны выше. Способность ДДТ вызывать иммортализацию (KX9) не выявлена. Дихлордифенилтрихлорэтан может влиять на пролиферацию, гибель и питание клеток (KX10). Также показано пролиферативное действие этого вещества на различных моделях *in vitro* [130, 135]. Под влиянием ДДТ происходит опосредуемая активными формами кислорода активация апоптоза [136]. Результаты исследований Y. Shi и соавт. продемонстрировали, что п,п'-ДДТ может индуцировать апоптоз клеток Сертоли как через митохондриальный путь, так и посредством FasL-зависимого пути [136, 137]. Активность p38 MAPK, индуцированная ДДТ, вызывает высвобождение цитохрома C из митохондрий и последующую активацию нижестоящей эффекторной каспазы-3/7, в результате чего запускается апоптоз [138]. Метаболит о,п'-ДДТ активирует экспрессию генов различных проапоптотических белков, среди которых члены семейства TNF (TNF, Tnfsf12, Faslg и др.), каспаза-2, -8, -12, -5, члены семейства Bcl-2 (Bcl-2L1, Bcl-2L2 и Bcl-2), белок p53 и транскрипционный ядерный фактор κ B (NF- κ B) [131]. Таким образом, существуют убедительные механистические доказательства того, что ДДТ обладает 6 ключевыми характеристиками канцерогенных соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкомасштабное применение ДДТ на протяжении нескольких десятилетий сыграло ключевую роль в борьбе с малярией и другими трансмиссивными заболеваниями, обеспечив значительное снижение заболеваемости и смертности. Однако со временем данные о масштабной экологической и биологической аккумуляции ДДТ, а также его негативном воздействии на репродуктивную функцию животных и человека инициировали глобальные дебаты и привели к его запрету во многих странах.

Представленный в настоящем обзоре комплексный анализ механизмов действия ДДТ раскрывает его способность нарушать функционирование эндокринной системы на различных уровнях. Так, ДДТ и его метаболиты способны имитировать действие половых гормонов, связываясь с соответствующими рецепторами и вызывая гормональный дисбаланс. Кроме того, ДДТ оказывает влияние на синтез, транспорт и метаболизм тиреоидных гормонов, что может привести к нарушению работы щитовидной железы. Выявлены эпигенетические эффекты этого вещества, которые за счет модуляции экспрессии генов способны передаваться из поколения в поколение, пролонгируя вредное воздействие инсектицида. Отдельного внимания

заслуживает статус канцерогенности ДДТ. По классификации МАИР ДДТ относится к группе 2А, что характеризуется наличием ограниченных доказательств канцерогенности в отношении людей. Однако был выявлен ряд ЗНО, возникновение которых ассоциировано с действием этого вещества, в том числе рак печени, НХЛ, семинома. Кроме того, трансгене-

рационное возникновение РМЖ также связывают с действием ДДТ. Вероятно, в скором времени возможна реклассификация канцерогенности этого агента.

Данные о многогранных механизмах негативного влияния ДДТ на организм человека имеют принципиальное значение для всесторонней оценки и минимизации рисков, связанных с экспозицией к этому соединению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Parsa N. Environmental factors inducing human cancers. *Iran J Public Health* 2012;41(11):1–9.
- Schug T.T., Johnson A.F., Birnbaum L.S. et al. Minireview: endocrine disruptors: past lessons and future directions. *Mol Endocrinol* 2016;30(8):833–47. DOI: 10.1210/me.2016-1096
- Guyton K.Z., Loomis D., Grosse Y. et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol* 2015;16(5):490–1. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70134-8
- Lewandowska A.M., Rudzki M., Rudzki S. et al. Environmental risk factors for cancer – review paper. *Ann Agric Environ Med* 2019;26(1):1–7. DOI: 10.26444/aaem/94299
- Endocrine disruptors – the lessons (not) learned. *Lancet Oncol* 2021;22(11):1483. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00597-0
- Bergman A., Heindel J.J., Kasten T. et al. The impact of endocrine disruption: a consensus statement on the state of the science. *Environ Health Perspect* 2013;121(4):A104–6. DOI: 10.1289/ehp.1205448
- Guidance on chemicals and health. Compendium of WHO and other UN guidance on health and environment. World Health Organization. 2021. Available at: <https://www.who.int/tools/compendium-on-health-and-environment/chemicals>.
- Turusov V., Rakitsky V., Tomatis L. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environ Health Perspect* 2002;110(2):125–8. DOI: 10.1289/ehp.02110125
- DDT, lindane, and 2,4-D. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2018.
- Vijverberg H.P., van der Zalm J.M., van der Bercken J. Similar mode of action of pyrethroids and DDT on sodium channel gating in myelinated nerves. *Nature* 1982;295(5850):601–3. DOI: 10.1038/295601a0
- Läuger P., Martin H., Müller P. Über Konstitution und toxische Wirkung von natürlichen und neuen synthetischen insektentötenden Stoffen 1944;27(1):892–928. DOI: 10.1002/hlca.194402701115
- Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC, 1991.
- Mansouri A., Cregut M., Abbes C. et al. The Environmental issues of DDT pollution and bioremediation: a multidisciplinary review. *Appl Biochem Biotechnol* 2017;181(1):309–39. DOI: 10.1007/s12010-016-2214-5
- Resolving the DDT dilemma: protecting biodiversity and human health: World Wildlife Fund, 1998. Available at: <https://www.wwf.ru/?4107/Resolving-the-DDT-Dilemma-Protecting-Biodiversity-and-Human-Health-June-1998-Executive-summary>.
- Dagen M. History of malaria and its treatment. In: *Antimalarial agents*. Ed. by G.L. Patrick. Elsevier, 2020. Pp. 1–48.
- Karunaweera N.D., Galappaththy G.N., Wirth D.F. On the road to eliminate malaria in Sri Lanka: lessons from history, challenges, gaps in knowledge and research needs. *Malar J* 2014;13:59. DOI: 10.1186/1475-2875-13-59
- Choudhury D.S. Malaria in India: past, present and future. *Indian J Pediatr* 1985;52(416):243–8. DOI: 10.1007/BF02754849
- Мельников Н.Н. Пестициды: химия, технология и применение. М.: Химия, 1987.
- Melnikov N.N. Pesticides: chemistry, technology and application. Moscow: Khimiya, 1987. (In Russ.).
- Carson R. Silent spring: 40th anniversary edition. Boston: Houghton Mifflin, 2002.
- Loomis D., Guyton K., Grosse Y. et al. Carcinogenicity of lindane, DDT, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Lancet Oncol* 2015;16(8):891–2. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00081-9
- Stockholm convention on persistent organic pollutants. 2001. Available at: http://chm.pops.int/portals/0/repository/convention_text/unep-pops-cop-convtext-full.english.pdf.
- Sitohang V., Sariwati E., Fajariyani S.B. et al. Malaria elimination in Indonesia: halfway there. *Lancet Glob Health* 2018;6(6):e604–6. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30198-0
- World malaria report. Geneva, 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>.
- Rehagen C. WHO recommends DDT to control malaria. *BMJ* 2006;333(7569):622. DOI: 10.1136/bmj.333.7569.622-b
- Regulation (EC) No 850/2004 of the European Parliament and of the Council on persistent organic pollutants and amending (Directive 79/117/EEC), 2004. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:229:0005:0022:EN:PDF>.
- GEF. Projects database. Available at: <https://www.thegef.org/projects-operations/database>.
- WHO guidelines for malaria. Geneva, 2023. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373339/WHO-UCN-GMP-2023.01-Rev.1-eng.pdf>.
- Ndikumukiza C., Yunusa I., Nkurunziza J. et al. Adoption of RTS, S malaria vaccine for children younger than 5 years in Rwanda: a budget impact analysis. *Explor Res Clin Soc Pharm* 2021;3:100063. DOI: 10.1016/j.rcsop.2021.100063
- Moon J.E., Greenleaf M.E., Regules J.A. et al. A phase IIA extension study evaluating the effect of booster vaccination with a fractional dose of RTS,S/AS01(E) in a controlled human malaria infection challenge. *Vaccine* 2021;39(43):6398–406. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.09.024
- Devi S. 12 countries to get first doses of malaria vaccine. *Lancet* 2023;402(10397):172. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01456-3
- Daubenberger C.A., Moncunill G. Next-generation malaria subunit vaccines to reduce disease burden in African children. *Lancet Infect Dis* 2022;22(12):1655–6. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00523-0
- Toxicological profile for DDT, DDE, and DDD. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2022.
- Zhu X., Dsikowitzky L., Kucher S. et al. Formation and fate of point-source nonextractable DDT-related compounds on their

- environmental aquatic-terrestrial pathway. *Environ Sci Technol* 2019;53(3):1305–14. DOI: 10.1021/acs.est.8b06018
34. Chattopadhyay S., Chattopadhyay D. Remediation of DDT and its metabolites in contaminated sediment. *Current Pollution Reports* 2015;1(4):248–64. DOI: 10.1007/s40726-015-0023-z
 35. Xu H.J., Bai J., Li W. et al. Mechanisms of the enhanced DDT removal from soils by earthworms: identification of DDT degraders in drilosphere and non-drilosphere matrices. *J Hazard Mater* 2021;404(Pt. B):124006. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.124006
 36. Koureas M., Rousou X., Haftiki H. et al. Spatial and temporal distribution of p,p'-DDE (1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl) ethylene) blood levels across the globe. A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2019;686:440–51. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.05.261
 37. Truong K.M., Cherednichenko G., Pessah I.N. Interactions of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldi chloroethylene (DDE) with skeletal muscle ryanodine receptor type 1. *Toxicol Sci* 2019;170(2):509–24. DOI: 10.1093/toxsci/kfz120
 38. Chavez-Almazan L.A., Saldarriaga-Norena H.A., Diaz-González L. et al. Relationship between DDT concentrations with multiparity and breastfeeding history. *Bull Environ Contam Toxicol* 2023;111(3):27. DOI: 10.1007/s00128-023-03785-7
 39. Lopez-Carrillo L., Torres-Sanchez L., Moline J. et al. Breast-feeding and serum p,p'-DDT levels among Mexican women of childbearing age: a pilot study. *Environ Res* 2001;87(3):131–5. DOI: 10.1006/enrs.2001.4296
 40. Wang H., Li J., Gao Y. et al. Xeno-oestrogens and phyto-oestrogens are alternative ligands for the androgen receptor. *Asian J Androl* 2010;12(4):535–47. DOI: 10.1038/aja.2010.14
 41. Matsushima A. A novel action of endocrine-disrupting chemicals on wildlife: DDT and its derivatives have remained in the environment. *Int J Mol Sci* 2018;19(5):1377. DOI: 10.3390/ijms19051377
 42. Danzo B.J. Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. *Environ Health Perspect* 1997;105(3):294–301. DOI: 10.1289/ehp.97105294
 43. Roszko M.L., Kaminska M., Szymczyk K. et al. Endocrine disrupting potency of organic pollutant mixtures isolated from commercial fish oil evaluated in yeast-based bioassays. *PLoS One* 2018;13(5):e0197907. DOI: 10.1371/journal.pone.0197907
 44. Weterauer B., Ricking M., Otte J.C. et al. Toxicity, dioxin-like activities, and endocrine effects of DDT metabolites – DDA, DDMU, DDMS, and DDCN. *Environ Sci Pollut Res Int* 2012;19(2):403–15. DOI: 10.1007/s11356-011-0570-9
 45. Wang L., Zhou L., Liu L. et al. Comparative in vitro and in silico study on the estrogenic effects of 2,2-bis(4-chlorophenyl)ethanol, 4,4'-dichlorobenzophenone and DDT analogs. *Sci Total Environ* 2023;876:162734. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.162734
 46. Frigo D.E., Burow M.E., Mitchell K.A. et al. DDT and its metabolites alter gene expression in human uterine cell lines through estrogen receptor-independent mechanisms. *Environ Health Perspect* 2002;110(12):1239–45. DOI: 10.1289/ehp.021101239
 47. Zhuang S., Zhang J., Wen Y. et al. Distinct mechanisms of endocrine disruption of DDT-related pesticides toward estrogen receptor alpha and estrogen-related receptor gamma. *Environ Toxicol Chem* 2012;31(11):2597–605. DOI: 10.1002/etc.1986
 48. Wang L., Qie Y., Yang Y., Zhao Q. Binding and activation of estrogen-related receptor gamma: a novel molecular mechanism for the estrogenic disruption effects of DDT and its metabolites. *Environ Sci Technol* 2022;56(17):12358–67. DOI: 10.1021/acs.est.1c08624
 49. Wojtowicz A.K., Gregoraszczuk E.L., Ptak A., Falandysz J. Effect of single and repeated in vitro exposure of ovarian follicles to o,p'-DDT and p,p'-DDT and their metabolites. *Pol J Pharmacol* 2004;56(4):465–72.
 50. Stancel G.M., Ireland J.S., Mukku V.R., Robison A.K. The estrogenic activity of DDT: *in vivo* and *in vitro* induction of a specific estrogen inducible uterine protein by o,p'-DDT. *Life Sci* 1980;27(12):1111–7. DOI: 10.1016/0024-3205(80)90037-5
 51. Morozova O.V., Riboli E., Turusov V.S. Estrogenic effect of DDT in CBA female mice. *Exp Toxicol Pathol* 1997;49(6):483–5. DOI: 10.1016/S0940-2993(97)80144-3
 52. Klotz D.M., Ladlie B.L., Vonier P.M. et al. o,p'-DDT and its metabolites inhibit progesterone-dependent responses in yeast and human cells. *Mol Cell Endocrinol* 1997;129(1):63–71. DOI: 10.1016/S0303-7207(96)04041-5
 53. Liu J., Zhao M., Zhuang S. et al. Low concentrations of o,p'-DDT inhibit gene expression and prostaglandin synthesis by estrogen receptor-independent mechanism in rat ovarian cells. *PLoS One* 2012;7(11):e49916. DOI: 10.1371/journal.pone.0049916
 54. Turusov V.S., Day N.E., Tomatis L. et al. Tumors in CF-1 mice exposed for six consecutive generations to DDT. *J Natl Cancer Inst* 1973;51(3):983–97. DOI: 10.1093/jnci/51.3.983
 55. Windham G.C., Lee D., Mitchell P. et al. Exposure to organochlorine compounds and effects on ovarian function. *Epidemiology* 2005;16(2):182–90. DOI: 10.1097/01.ede.0000152527.24339.17
 56. Perry M.J., Ouyang F., Korrick S.A. et al. A prospective study of serum DDT and progesterone and estrogen levels across the menstrual cycle in nulliparous women of reproductive age. *Am J Epidemiol* 2006;164(11):1056–64. DOI: 10.1093/aje/kwj329
 57. Yin S., Wei J., Wei Y. et al. Organochlorine pesticides exposure may disturb homocysteine metabolism in pregnant women. *Sci Total Environ* 2020;708:135146. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.135146
 58. Guo H., Jin Y., Cheng Y. et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and infant birth weight in China. *Chemosphere* 2014;110:1–7. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.017
 59. Tyagi V., Garg N., Mustafa M.D. et al. Organochlorine pesticide levels in maternal blood and placental tissue with reference to preterm birth: a recent trend in North Indian population. *Environ Monit Assess* 2015;187(7):471. DOI: 10.1007/s10661-015-4369-x
 60. Anand M., Singh L., Agarwal P. et al. Pesticides exposure through environment and risk of pre-term birth: a study from Agra city. *Drug Chem Toxicol* 2019;42(5):471–7. DOI: 10.1080/01480545.2017.1413107
 61. Jaga K., Dharmani C. Global surveillance of DDT and DDE levels in human tissues. *Int J Occup Med Environ Health* 2003;16(1):7–20.
 62. Torres-Arreola L., Lopez-Carrillo L., Torres-Sanchez L. et al. Levels of dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT) metabolites in maternal milk and their determinant factors. *Arch Environ Health* 1999;54(2):124–9. DOI: 10.1080/00039899909602247
 63. Hui L.L., Hedley A.J., Kypke K. et al. DDT levels in human milk in Hong Kong, 2001–02. *Chemosphere* 2008;73(1):50–5. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2008.05.045
 64. Al-Saleh I., Al-Doush I., Alsabhaheen A. et al. Levels of DDT and its metabolites in placenta, maternal and cord blood and their potential influence on neonatal anthropometric measures. *Sci Total Environ* 2012;416:62–74. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.11.020
 65. Mekonen S., Ambelu A., Wondafrash M. et al. Exposure of infants to organochlorine pesticides from breast milk consumption in southwestern Ethiopia. *Sci Rep* 2021;11(1):22053. DOI: 10.1038/s41598-021-01656-x
 66. Федоров Л.А., Яблоков А.В. Пестициды – токсический удар по биосфере и человеку. М.: Центр экологической политики России, 1999. Федоров Л.А., Яблоков А.В. Pesticides – a toxic blow to the biosphere and man. Moscow: Tcentr ekologicheskoy politiki Rossii, 1999. (In Russ.).
 67. Witczak A., Pohorylo A., Abdel-Gawad H. Endocrine-disrupting organochlorine pesticides in human breast milk: changes during lactation. *Nutrients* 2021;13(1):229. DOI: 10.3390/nu13010229
 68. Coker E., Chevrier J., Rauch S. et al. Association between prenatal exposure to multiple insecticides and child body weight and body

- composition in the VHEMBE South African birth cohort. *Environ Int* 2018;113:122–32. DOI: 10.1016/j.envint.2018.01.016
69. Chevrier J., Rauch S., Crause M. et al. Associations of maternal exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane and pyrethroids with birth outcomes among participants in the venda health examination of mothers, babies and their environment residing in an area sprayed for malaria control. *Am J Epidemiol* 2019;188(1):130–40. DOI: 10.1093/aje/kwy143
 70. Theile D., Haefeli W.E., Weiss J. Effects of adrenolytic mitotane on drug elimination pathways assessed in vitro. *Endocrine* 2015;49(3):842–53. DOI: 10.1007/s12020-014-0517-2
 71. You L., Sar M., Bartolucci E. et al. Induction of hepatic aromatase by p,p'-DDE in adult male rats. *Mol Cell Endocrinol* 2001;178(1–2): 207–14. DOI: 10.1016/S0303-7207(01)00445-2
 72. Holloway A.C., Stys K.A., Foster W.G. DDE-induced changes in aromatase activity in endometrial stromal cells in culture. *Endocrine* 2005;27(1):45–50. DOI: 10.1385/ENDO:27:1:045
 73. Karmaus W., Osuch J.R., Landgraf J. et al. Prenatal and concurrent exposure to halogenated organic compounds and gene expression of CYP17A1, CYP19A1, and oestrogen receptor alpha and beta genes. *Occup Environ Med* 2011;68(6):430–7. DOI: 10.1136/oem.2009.053249
 74. Kelce W.R., Stone C.R., Laws S.C. et al. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995;375(6532):581–5. DOI: 10.1038/375581a0
 75. Maness S.C., McDonnell D.P., Gaido K.W. Inhibition of androgen receptor-dependent transcriptional activity by DDT isomers and methoxychlor in HepG2 human hepatoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;151(1):135–42. DOI: 10.1006/taap.1998.8431
 76. Xu L.C., Sun H., Chen J.F. et al. Androgen receptor activities of p,p'-DDE, fenvalerate and phoxim detected by androgen receptor reporter gene assay. *Toxicol Lett* 2006;160(2):151–7. DOI: 10.1016/j.toxlet.2005.06.016
 77. Patrick S.M., Bornman M.S., Joubert A.M. et al. Effects of environmental endocrine disruptors, including insecticides used for malaria vector control on reproductive parameters of male rats. *Reprod Toxicol* 2016;61:19–27. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.02.015
 78. O'Connor J.C., Frame S.R., Davis L.G., Cook J.C. Detection of the environmental antiandrogen p,p-DDE in CD and long-evans rats using a tier I screening battery and a Hershberger assay. *Toxicol Sci* 1999;51(1):44–53. DOI: 10.1093/toxsci/51.1.44
 79. Kelce W.R., Lambright C.R., Gray L.E., Roberts K.P. Vinclozolin and p,p'-DDE alter androgen-dependent gene expression: *in vivo* confirmation of an androgen receptor-mediated mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;142(1):192–200. DOI: 10.1006/taap.1996.7966
 80. Lundberg Giwerzman Y. Androgen receptor genotype in humans and susceptibility to endocrine disruptors. *Horm Res Paediatr* 2016;86(4):264–70. DOI: 10.1159/000443686
 81. You L., Gazi E., Archibeque-Engle S. et al. Transplacental and lactational transfer of p,p'-DDE in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;157(2):134–44. DOI: 10.1006/taap.1999.8673
 82. Quan C., Shi Y., Wang C. et al. p,p'-DDE damages spermatogenesis via phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase depletion and mitochondria apoptosis pathway. *Environ Toxicol* 2016;31(5):593–600. DOI: 10.1002/tox.22072
 83. Molina E.M., Kavazis A.N., Mendonca M.T., Akingbemi B.T. Effects of different DDE exposure paradigms on testicular steroid hormone secretion and hepatic oxidative stress in male Long-Evans rats. *Gen Comp Endocrinol* 2022;317:113963. DOI: 10.1016/j.ygcen.2021.113963
 84. Brien S.E., Heaton J.P., Racz W.J., Adams M.A. Effects of an environmental anti-androgen on erectile function in an animal penile erection model. *J Urol* 2000;163(4):1315–21.
 85. Longnecker M.P., Gladen B.C., Cupul-Uicab L.A. et al. In utero exposure to the antiandrogen 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethylene (DDE) in relation to anogenital distance in male newborns from Chiapas, Mexico. *Am J Epidemiol* 2007;165(9):1015–22. DOI: 10.1093/aje/kwk109
 86. Garcia-Villarino M., Riano-Galan I., Rodriguez-Dehli A.C. et al. Association between pre/perinatal exposure to POPs and children's anogenital distance at age 4 years: a study from the INMA-Asturias cohort. *Int J Hyg Environ Health* 2020;229:113563. DOI: 10.1016/j.ijheh.2020.113563
 87. Bornman R., Acerini C.L., Chevrier J. et al. Maternal exposure to DDT, DDE, and pyrethroid insecticides for malaria vector control and hypospadias in the VHEMBE birth cohort study, Limpopo, South Africa. *Sci Total Environ* 2022;845:157084. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.157084
 88. Torres-Sanchez L., Zepeda M., Cebrian M.E. et al. Dichlorodiphenylchloroethylene exposure during the first trimester of pregnancy alters the anal position in male infants. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1140:155–62. DOI: 10.1196/annals.1454.004
 89. Aneck-Hahn N.H., Schulenburg G.W., Bornman M.S. et al. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *J Androl* 2007;28(3):423–34. DOI: 10.2164/jandrol.106.001701
 90. de Jager C., Aneck-Hahn N.H., Bornman M.S. et al. DDT exposure levels and semen quality of young men from a malaria area in South Africa. *Malaria J* 2012;11(1):P21. DOI: 10.1186/1475-2875-11-S1-P21
 91. Bornman M., Delpont R., Farias P. et al. Alterations in male reproductive hormones in relation to environmental DDT exposure. *Environ Int* 2018;113:281–9. DOI: 10.1016/j.envint.2017.12.039
 92. Amir S., Tzatzarakis M., Mamoulakis C. et al. Impact of organochlorine pollutants on semen parameters of infertile men in Pakistan. *Environ Res* 2021;195:110832. DOI: 10.1016/j.envres.2021.110832
 93. Regidor E., Ronda E., Garcia A.M., Dominguez V. Paternal exposure to agricultural pesticides and cause specific fetal death. *Occup Environ Med* 2004;61(4):334–9. DOI: 10.1136/oem.2003.009043
 94. Lismer A., Shao X., Dumargne M.C. et al. The association between long-term DDT or DDE exposures and an altered sperm epigenome – a cross-sectional study of Greenlandic Inuit and South African VhaVenda men. *Environ Health Perspect* 2024;132(1):17008. DOI: 10.1289/EHP12013
 95. Liu C., Shi Y., Li H. et al. p,p'-DDE disturbs the homeostasis of thyroid hormones via thyroid hormone receptors, transthyretin, and hepatic enzymes. *Horm Metab Res* 2011;43(6):391–6. DOI: 10.1055/s-0031-1277135
 96. Kronke A.A., Jurkutat A., Schlingmann M. et al. Persistent organic pollutants in pregnant women potentially affect child development and thyroid hormone status. *Pediatr Res* 2022;91(3):690–8. DOI: 10.1038/s41390-021-01488-5
 97. Yamazaki K., Itoh S., Araki A. et al. Associations between prenatal exposure to organochlorine pesticides and thyroid hormone levels in mothers and infants: the Hokkaido study on environment and children's health. *Environ Res* 2020;189:109840. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109840
 98. Chevrier J., Rauch S., Obida M. et al. Sex and poverty modify associations between maternal peripartum concentrations of DDT/E and pyrethroid metabolites and thyroid hormone levels in neonates participating in the VHEMBE study, South Africa. *Environ Int* 2019;131:104958. DOI: 10.1016/j.envint.2019.104958
 99. Kim S., Cho Y.H., Won S. et al. Maternal exposures to persistent organic pollutants are associated with DNA methylation of thyroid hormone-related genes in placenta differently by infant sex. *Environ Int* 2019;130:104956. DOI: 10.1016/j.envint.2019.104956
 100. Beck D., Ben Maamar M., Skinner M.K. Integration of sperm ncRNA-directed DNA methylation and DNA methylation-directed histone retention in epigenetic transgenerational inheritance. *Epigenetics Chromatin* 2021;14(1):6. DOI: 10.1186/s13072-020-00378-0

101. Hu J., Yang Y., Lv X. et al. Dichlorodiphenyltrichloroethane metabolites inhibit DNMT1 activity which confers methylation-specific modulation of the sex determination pathway. *Environ Pollut* 2021;279:116828. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.116828
102. Nilsson E., Klukovich R., Sadler-Riggleman I. et al. Environmental toxicant induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian pathology and granulosa cell epigenome and transcriptome alterations: ancestral origins of polycystic ovarian syndrome and primary ovarian insufficiency. *Epigenetics* 2018;13(8):875–95. DOI: 10.1080/15592294.2018.1521223
103. Skinner M.K., Ben Maamar M., Sadler-Riggleman I. et al. Alterations in sperm DNA methylation, non-coding RNA and histone retention associate with DDT-induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Epigenetics Chromatin* 2018;11(1):8. DOI: 10.1186/s13072-018-0178-0
104. King S.E., McBirney M., Beck D. et al. Sperm epimutation biomarkers of obesity and pathologies following DDT induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environ Epigenet* 2019;5(2):dvz008. DOI: 10.1093/eeep/dvz008
105. da Cruz R.S., Dominguez O., Chen E. et al. Environmentally induced sperm RNAs transmit cancer susceptibility to offspring in a mouse model. *Res Sq* 2023;rs.3.rs-2507391. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2507391/v1
106. McGlynn K.A., Abnet C.C., Zhang M.S. et al. Serum concentrations of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane (DDT) and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) and risk of primary liver cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(14):1005–10. DOI: 10.1093/jnci/dij266
107. Zhao B., Shen H., Liu F. et al. Exposure to organochlorine pesticides is an independent risk factor of hepatocellular carcinoma: a case-control study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012;22(6):541–8. DOI: 10.1038/jes.2011.29
108. Barsouk A., Thandra K.C., Saginala K. et al. Chemical risk factors of primary liver cancer: an update. *Hepat Med* 2020;12:179–88. DOI: 10.2147/HMER.S278070
109. Jin X., Chen M., Song L. et al. The evaluation of p,p'-DDT exposure on cell adhesion of hepatocellular carcinoma. *Toxicology* 2014;322:99–108. DOI: 10.1016/j.tox.2014.05.002
110. McGlynn K.A., Quraishi S.M., Graubard B.I. et al. Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(9):663–71. DOI: 10.1093/jnci/djn101
111. Purdue M.P., Engel L.S., Langseth H. et al. Prediagnostic serum concentrations of organochlorine compounds and risk of testicular germ cell tumors. *Environ Health Perspect* 2009;117(10):1514–9. DOI: 10.1289/ehp.0800359
112. Brauner E.V., Sorensen M., Gaudreau E. et al. A prospective study of organochlorines in adipose tissue and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Environ Health Perspect* 2012;120(1):105–11. DOI: 10.1289/ehp.1103573
113. Alavanja M.C., Hofmann J.N., Lynch C.F. et al. Non-Hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study. *PLoS One* 2014;9(10):e109332. DOI: 10.1371/journal.pone.0109332
114. Quintana P.J., Delfino R.J., Korrick S. et al. Adipose tissue levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Environ Health Perspect* 2004;112(8):854–61. DOI: 10.1289/ehp.6726
115. Frigo D.E., Burow M.E., Mitchell K.A. et al. DDT and its metabolites alter gene expression in human uterine cell lines through estrogen receptor-independent mechanisms. *Environ Health Perspect* 2002;110(12):1239–45. DOI: 10.1289/ehp.021101239
116. Jaga K. What are the implications of the interaction between DDT and estrogen receptors in the body? *Med Hypotheses* 2000;54(1):18–25. DOI: 10.1054/mehy.1998.0811
117. Lopez-Cervantes M., Torres-Sanchez L., Tobias A., Lopez-Carrillo L. Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2004;112(2):207–14. DOI: 10.1289/ehp.112-1241830
118. Tarone R.E. DDT and breast cancer. *Environ Health Perspect* 2008;116(4):A153–A. DOI: 10.1289/ehp.11025
119. Morgan D.P., Roan C.C. Loss of DDT from storage in human body fat. *Nature* 1972;238(5361):221–3. DOI: 10.1038/238221a0
120. Cohn B.A., Wolff M.S., Cirillo P.M., Sholtz R.I. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007;115(10):1406–14. DOI: 10.1289/ehp.10260
121. Soto A.M., Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(7):363–70. DOI: 10.1038/nrendo.2010.87
122. Cohn B.A., Cirillo P.M., Terry M.B. DDT and breast cancer: prospective study of induction time and susceptibility windows. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(8):803–10. DOI: 10.1093/jnci/djy198
123. La Merrill M.A., Krigbaum N.Y., Cirillo P.M., Cohn B.A. Association between maternal exposure to the pesticide dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and risk of obesity in middle age. *Int J Obes (Lond)* 2020;44(8):1723–32. DOI: 10.1038/s41366-020-0586-7
124. Cirillo P.M., La Merrill M.A., Krigbaum N.Y., Cohn B.A. Grandmaternal perinatal serum DDT in relation to granddaughter early menarche and adult obesity: three generations in the child health and development studies cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30(8):1480–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1456
125. Cohn B.A., La Merrill M., Krigbaum N.Y. et al. DDT Exposure in utero and breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):2865–72. DOI: 10.1210/jc.2015-1841
126. Krigbaum N.Y., Cirillo P.M., Flom J.D. et al. In utero DDT exposure and breast density before age 50. *Reprod Toxicol* 2020;92:85–90. DOI: 10.1016/j.reprotox.2019.11.002
127. Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А. и др. Химический канцерогенез и первичная профилактика рака. М.: АБВ-пресс, 2020. Belitsky G.A., Kirsanov K.I., Lesovaya E.A. et al. Chemical carcinogenesis and primary cancer prevention. Moscow: ABV-press, 2020. (In Russ.).
128. Sierra-Santoyo A., Hernandez M., Albores A., Cebrian M.E. Sex-dependent regulation of hepatic cytochrome P-450 by DDT. *Toxicol Sci* 2000;54(1):81–7. DOI: 10.1093/toxsci/54.1.81
129. Song L., Zhao J., Jin X. et al. The organochlorine p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane induces colorectal cancer growth through Wnt/beta-catenin signaling. *Toxicol Lett* 2014;229(1):284–91. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.06.003
130. Jin X.T., Song L., Zhao J.Y. et al. Dichlorodiphenyltrichloroethane exposure induces the growth of hepatocellular carcinoma via Wnt/beta-catenin pathway. *Toxicol Lett* 2014;225(1):158–66. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.12.006
131. Zhao M., Wang C., Zhang C. et al. Enantioselective cytotoxicity profile of o,p'-DDT in PC 12 cells. *PLoS One* 2012;7(8):e43823. DOI: 10.1371/journal.pone.0043823
132. Martin T.J., Maise J., Gabure S., Whalen M.M. Exposures to the environmental contaminants pentachlorophenol and dichlorodiphenyltrichloroethane increase production of the proinflammatory cytokine, interleukin-1beta, in human immune cells. *J Appl Toxicol* 2019;39(8):1132–42. DOI: 10.1002/jat.3798
133. Martin T.J., Gabure S., Maise J. et al. The organochlorine pesticides pentachlorophenol and dichlorodiphenyltrichloroethane increase secretion and production of interleukin 6 by human immune cells. *Environ Toxicol Pharmacol* 2019;72:103263. DOI: 10.1016/j.etap.2019.103263
134. Han E.H., Kim J.Y., Kim H.K. et al. o,p'-DDT induces cyclooxygenase-2 gene expression in murine macrophages: role of AP-1 and CRE promoter elements and PI3-kinase/Akt/MAPK

- signaling pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;233(2):333–42. DOI: 10.1016/j.taap.2008.09.003
135. Bratton M.R., Frigo D.E., Segar H.C. et al. The organochlorine o,p'-DDT plays a role in coactivator-mediated MAPK crosstalk in MCF-7 breast cancer cells. *Environ Health Perspect* 2012;120(9):1291–6. DOI: 10.1289/ehp.1104296
136. Shi Y., Song Y., Wang Y. et al. p,p'-DDE induces apoptosis of rat Sertoli cells via a FasL-dependent pathway. *J Biomed Biotechnol* 2009;2009:181282. DOI: 10.1155/2009/181282
137. Song Y., Liang X., Hu Y. et al. p,p'-DDE induces mitochondria-mediated apoptosis of cultured rat Sertoli cells. *Toxicology* 2008;253(1–3):53–61. DOI: 10.1016/j.tox.2008.08.013
138. Frigo D.E., Tang Y., Beckman B.S. et al. Mechanism of AP-1-mediated gene expression by select organochlorines through the p38 MAPK pathway. *Carcinogenesis* 2004;25(2):249–61. DOI: 10.1093/carcin/bgh009

Вклад авторов

О.В. Морозова: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 А.Ю. Букина: обзор литературы по теме статьи, написание раздела о трансгенерационных эффектах ДДТ;
 В.Г. Попова: анализ данных литературы о влиянии ДДТ на репродуктивную систему;
 Г.И. Хайриева: анализ данных литературы о свойствах ДДТ как эндокринного дизраптора;
 Г.Р. Сагитова: анализ данных литературы о молекулярных эффектах ДДТ;
 Г.А. Белицкий, М.Г. Якубовская, К.И. Кирсанов: проведение системного анализа, обобщение данных;
 В.П. Максимова: проведение системного анализа, обобщение данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

O.V. Morozova: literature review on the topic of the article, article writing;
 A.Yu. Bukina: literature review on the topic of the article, writing a section on the transgenerational effects of DDT;
 V.G. Popova: analysis of literature data on the effect of DDT on the reproductive system;
 G.I. Khairieva: analysis of literature data on the properties of DDT as an endocrine disruptor;
 G.R. Sagitova: analysis of literature data on the molecular effects of DDT;
 G.A. Belitsky, M.G. Yakubovskaya, K.I. Kirsanov: system analysis, data generalization;
 V.P. Maksimova: conducting a system analysis, summarizing data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Букина / A.Yu. Bukina: <https://orcid.org/0000-0002-0963-3432>
 В.Г. Попова / V.G. Popova: <https://orcid.org/0000-0002-7301-605X>
 Г.И. Хайриева / G.I. Khairieva: <https://orcid.org/0000-0001-5545-1157>
 Г.Р. Сагитова / G.R. Sagitova: <https://orcid.org/0000-0003-3940-0661>
 Г.А. Белицкий / G.A. Belitsky: <https://orcid.org/0000-0002-3167-7204>
 М.Г. Якубовская / M.G. Yakubovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>
 К.И. Кирсанов / K.I. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0002-8599-6833>
 В.П. Максимова / V.P. Maksimova: <https://orcid.org/0000-0003-0896-2952>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-25-00541).

Funding. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 23-25-00541).

Статья поступила: 01.12.2023. **Принята к публикации:** 02.09.2024. **Опубликована онлайн:** 09.10.2024.

Article submitted: 01.12.2023. **Accepted for publication:** 02.09.2024. **Published online:** 09.10.2024.