

ფტალატების პრენატალური ნეიროტოქსიკური პოტენციალის შეფასება

ნატალია კიკნაძე

*სადისერტაციო ნაშრომი წარდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის
საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და მედიცინის ფაკულტეტზე ბიოქიმიის
დოქტორის აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნების შესაბამისად*

ბიოქიმიის და მოლეკულური ბიოტექნოლოგიის პროგრამა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ელენე ჟურავლიოვა,
დოქტორი ბიოლოგიაში/ასოცირებული პროფესორი

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისი, 2026

განაცხადი

როგორც წარდგენილი სადისერტაციო ნაშრომის “ფტალატების პრენატალური ნეიროტოქსიკური პოტენციის შეფასება”-ს ავტორი, ვაცხადებ, რომ ნაშრომი წარმოადგენს ორიგინალურ ნამუშევარს და არ შეიცავს სხვა ავტორების მიერ აქამდე გამოქვეყნებულ, გამოსაქვეყნებლად მიღებულ ან დასაცავად წარდგენილ მასალებს, რომლებიც ნაშრომში არ არის მოხსენიებული ან ციტირებული სათანადო წესების შესაბამისად.

ნატალია კიკნაძე

თარიღი: 6.04.2026

აბსტრაქტი

ადამიანზე ფტალატების ფართო ზემოქმედების გამო, რომელიც განპირობებულია მათი ინტენსიური გამოყენებით პლასტიფიკატორების სახით ინდუსტრიულ და სამომხმარებლო პროდუქტებში, დი(2-ეთილჰექსილ) ფტალატი (DEHP) განიხილება, როგორც გარემოს ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დამაბინძურებელი. ასობით პლასტიკის პროდუქტთან კონტაქტის შედეგად, აღნიშნული ქიმიური პლასტიფიკატორი გვხვდება არა მხოლოდ საკვებსა და სითხეებში, არამედ ჰაერში და მტვერშიც. DEHP სხვა ფტალატების მსგავსად არ წარმოქმნის კოვალენტურ ბმას პლასტიკის პოლიმერებთან და მარტივად მიგრირებს გარემოსა და ორგანიზმში, სადაც მოქმედებს ენდოკრინული და მეტაბოლური ტოქსიკანტის სახით. უკანასკნელ პერიოდში ფტალატების პრენატალური ზემოქმედება ასოცირდა ნეიროგანვითარების სერიოზულ ცვლილებებთან და ნაშიერში კოგნიტური და ქცევითი დარღვევების მომატებულ რისკთან.

წარმოდგენილი კვლევის ფარგლებში შესწავლილი იყო DEHP-ის პრენატალური სუბქრონიკული ზემოქმედების შედეგად გამოვლენილი ცვლილებები ქცევასა და დასწავლაში. ასევე მოვახდინეთ ჰიპოკამპის, როგორც გრძელვადიან ნეიროტოქსიკურ ეფექტებზე პასუხისმგებელი ძირითადი სამიზნე სტრუქტურის, იდენტიფიცირება. პრენატალური ზემოქმედების შედეგად 10 კვირის ასაკში მამრობითი სქესის ნაშიერმა ვირთაგვებმა გამოავლინეს თანმიმდევრობითი შფოთვის ფენოტიპი, რომელიც გამოიხატებოდა უკანა თათებზე ადგომის მომატებულ რაოდენობაში, ხაზების ხშირ გადაკვეთაში, დაჩქარებულ მოძრაობაში და შემცირებულ გრუმინგში. ცვლილებებს თან ახლდა დაქვეითებული რეკოგნიციული მეხსიერების და ახალი ობიექტის დათვალიერების შეცვლილი ქცევა, რომლიც შეესაბამებოდა ჰიპოკამპში მომხდარ შეუქცევად მოლეკულურ ცვლილებებს.

მოლეკულურ დონეზე, DEHP პრენატალურმა ზემოქმედებამ გამოიწვია ჰიპოკამპის უჯრედებში PTEN (ფოსფატაზა და ტენზინის ჰომოლოგი) სუბუჯრედული რელოკალიზაცია, რომელიც დაკავშირებულია PTEN-ით მართულ Akt/mTOR სიგნალის

დათრგუნვასთან, GluN2B - NMDA რეცეპტორით გაშუალებულ მომატებულ სინაფსურ დეპრესიასთან და შემცირებულ მიტოქონდრიულ შერწყმასთან. გარდა ამისა, გამოვლინდა PTEN ინტერაქტომის რეორგანიზაცია გლუტამატერგულ პოსტსინაფსურ სიმკვრივეში. შედეგად შემცირდა PTEN-ის ასოციაცია კარკასულ და რეცეპტორულ ცილებთან (მათ შორის NHERF1, NMDA და AMPA რეცეპტორების სუბერთეულები, mGluR5 და EAAT2) მიუხედავად ცილების შეუცვლელი საერთო დონისა.

კვლევის შემდეგ ეტაპზე გამოვლინდა სასიგნალო გზების ფერმენტების კოორდინირებული ცვლილებები მოუმწიფებელ ჰიპოკამპში - კალცინეირინის ფოსფატაზური აქტივობის დაუნრეგულაცია, CaMKII შემცირებული აუტოფოსფოლირება, შემცირებული PKA აქტივობა და Akt კინაზას პარადოქსული აფრეგულაცია, რაც კავშირშია ამაგზნებელი სინაფსების დაქვეითებულ სინაფსურ პლასტიურობასთან. მიუხედავად იმისა, რომ ნაშრომის ძირითადი ფოკუსი იყო მამრ ნაშიერზე, დამატებით ჩავატარეთ ექსპერიმენტების სერია მამრ და მდედრ ვირთაგვებზე DEHP პრენატალური ზემოქმედების ეფექტების განსხვავებების დასადგენად. კოგნიტური ექსპერიმენტების შედეგად გამოვლინდა, რომ მამრ ვირთაგვებთან შედარებით, მდედრი ვირთაგვები გამოხატავენ შფოთვის კიდევ უფრო მომატებულ დონეს. გარდა ამისა, მოლეკულურ დონეზე ჩატარებული კვლევების შედეგად გამოვთქვით ვარაუდი, რომ ფტალატების ნეიროტოქსიკურ მექანიზმში ჩართული სასიგნალო გზების სქესის მიხედვით განსხვავებული ცვლილებები გაშუალებულია სასქესო ჰორმონების მოდულატორული ეფექტით და ფტალატების ენდოკრინულ სისტემაზე უარყოფითი მოქმედებით.

ამგვარად, მიღებული შედეგები ადასტურებს იმას, რომ DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედება იწვევს PTEN რელოკალიზაციას და Akt/mTOR სასიგნალო გზის აქტივობის დარღვევას, NMDA რეცეპტორზე დამოკიდებულ სინაფსურ დეპრესიას და შეცვლილ მიტოქონდრიულ დინამიკას. ეს საკვანძო მექანიზმი აკავშირებს DEHP პრენატალურ ზემოქმედებას ჰიპოკამპის შეუქცევად დისფუნქციასთან და ქცევით დარღვევებთან. გარდა ამისა, PTEN ცილის ინტერაქტომის მგრძნობელობა ფტალატებისადმი გლუტამატერგულ პოსტსინაფსურ სიმკვრივეზე შესაძლოა ახდენდეს გავლენას ნაშიერის

ჰიპოკამპში ამაგზნებელი ნეირონების სინაფსურ პლასტიურობაზე მშობელ ვირთაგვებზე გესტაციის პერიოდში DEHP ზემოქმედების შედეგად.

საკვანძო სიტყვები: DEHP ფტალატი; პრენატალური ზემოქმედება; PTEN; ნეიროტოქსიკურობა; გლუტამატი

Abstract

Widespread human exposure to phthalates, driven by their extensive use as plasticizers in industrial and consumer products, places di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) among the most prevalent environmental contaminants. As a result of contact with hundreds of products, these plasticizers are encountered not only in food and fluids but also in the air and dust; DEHP doesn't bond covalently to the plastic polymers; therefore, it readily migrates into the body and environment and acts as an endocrine and metabolic toxicant. Recently, prenatal exposure has been linked to altered neurodevelopment and increased risk of cognitive and behavioral disorders in offspring.

This thesis investigates the consequences of subchronic prenatal oral DEHP exposure on the offspring behavior and learning and identifies the hippocampus as a primary target structure mediating long-term neurotoxic effects. Following prenatal DEHP exposure at 10 weeks of age, male offspring exhibited a consistent anxiety-like phenotype, which manifested as increased rearing, frequent line crossings, accelerated locomotion, and reduced grooming, together with impaired recognition memory and diminished novelty exploration, and these behavioral deficits corresponded with irreversible structural alterations in the hippocampus.

At the molecular level, prenatal DEHP exposure induced a relocalization of the PTEN (phosphatase and tensin homolog), which is associated with PTEN-mediated Akt/mTOR signaling suppression, elevated GluN2B-NMDA receptor-mediated synaptic depression, and reduced mitochondrial fusion. Additionally, we observed reorganization of the PTEN interactome in the glutamatergic postsynaptic density. Consequently, PTEN subcellular relocalization was linked to reduced association of PTEN with scaffold and receptor proteins (including NHERF1, NMDA and AMPA receptor subunits, mGluR5, and EAAT2) despite unchanged total protein levels.

Complementary biochemical assays revealed coordinated shifts in signaling enzymes in the juvenile hippocampus—downregulation of calcineurin phosphatase activity, decreased CaMKII autophosphorylation, reduced PKA activity, and paradoxical upregulation of Akt kinase—consistent with impaired synaptic plasticity at excitatory synapses. Although our work

focused on male offspring, we conducted additional series of experiments to investigate differences between male and female rats following prenatal DEHP exposure. Cognitive experiments revealed that female rats exhibited increased anxiety compared with males. In contrast, male offspring showed higher apathy than females. Additionally, we hypothesized that at the molecular level, sex-specific changes in signaling pathways involved in the neurotoxic mechanism of phthalates are mediated by the modulatory effects of sex hormones and the negative effects of phthalates on the endocrine system.

Together, these findings identify PTEN relocalization and consequent disruption of Akt/mTOR signalling, NMDA receptor–dependent synapse depression and altered mitochondrial dynamics as central mechanistic nodes linking gestational DEHP exposure to persistent hippocampal dysfunction and behavioral impairment. Furthermore, the susceptibility of the PTEN protein interactome to phthalates in the glutamatergic postsynaptic density may influence synaptic plasticity at excitatory neurons in the hippocampus of offspring after exposure of parent rats to DEHP during gestation.

Keywords: DEHP phthalate; prenatal exposure; PTEN; neurotoxicity; glutamate

სარჩევი

აბსტრაქტი ქართულ ენაზე.....	ii
აბსტრაქტი ინგლისურ ენაზე.....	v
სარჩევი.....	vii
ილუსტრაციების ჩამონათვალი.....	x
აბრევიატურების ჩამონათვალი.....	xiii
შესავალი.....	1
თავი I: ლიტერატურის მიმოხილვა.....	9
1.1: ფტალატების ზოგადი დახასიათება.....	9
1.1.1: სტრუქტურა და ზოგადი თვისებები.....	9
1.1.2: ფტალატების გამოყენება და გავრცელება.....	15
1.1.3: მსოფლიო და საქართველოს რეგულაციები.....	22
1.1.4: DEHP ფტალატი.....	27
1.2: ფტალატების ზემოქმედება ჯანმრთელობაზე და ნეიროტოქსიკურობა.....	29
1.2.1: ფტალატების ზოგადი ეფექტები ჯანმრთელობაზე.....	29
1.2.2: ფტალატების ნეიროტოქსიკურობა.....	33
1.2.3: DEHP ფტალატის ეფექტები ჯანმრთელობაზე.....	38
1.2.3.1: DEHP ფტალატი და ენდოკრინული სისტემის ტოქსიკურობა.....	38
1.2.3.2: DEHP ფტალატი და სათესლე ჯირკვლის ტოქსიკურობა.....	40
1.2.3.3: DEHP ფტალატის ზემოქმედება საკვერცხეებზე.....	42

1.2.3.4: DEHP ფტალატი და ნეფროტოქსიკურობა.....	43
1.2.3.5: DEHP და ჰეპატოტოქსიკურობა.....	44
1.2.3.6: DEHP და კარდიოტოქსიკურობა.....	45
1.2.4: DEHP ფტალატის ეფექტი ნეიროტოქსიკურობაზე.....	46
1.3: სასიგნალო გზები და ცილა-ცილოვანი ურთიერთობები.....	52
1.3.1: ბიოქიმიური და სასიგნალო მექანიზმების მიმოხილვა.....	52
1.3.2: PTEN-PI3K-Akt სასიგნალო გზა.....	54
1.3.3: გლუტამატერგული სისტემის სასიგნალო გზები.....	61
1.3.4: ცილა ცილოვანი ურთიერთობები.....	68
თავი II. მასალა და მეთოდები.....	72
2.1 კვლევის ნებართვა ეთიკის კომიტეტისგან.....	72
2.2 პრენატალური ზემოქმედება.....	72
2.3 ქცევითი ტესტები.....	74
2.4 დეკაპიტაცია და ტვინის სტრუქტურების იზოლაცია.....	75
2.5 სუბუჯრედული ფრაქციონირება.....	76
2.6 იმუნოპრეციპიტაცია.....	77
2.7 ვესტერნ ბლოტინგი.....	77
2.8 ფოსფორირების გზის პროფილირების ანალიზი.....	79
2.9 ცილების საერთო რაოდენობა.....	80
2.10 BDNF რაოდენობრივი ანალიზი.....	80
2.11 კასპაზა-3 აქტივობის ანალიზი.....	81

2.12 PKA (პროტეინკინაზა A).....	82
2.13 კალცინეირინის ფოსფატაზური აქტივობა.....	83
2.14 ფოსფო-CREB რაოდენობრივი ანალიზი.....	84
2.15 სტატისტიკური ანალიზი.....	85
თავი III. შედეგები და მათი განხილვა.....	86
3.1 მიღებული შედეგები.....	86
3.11 კოგნიტური ტესტები.....	86
3.12 ბიოქიმიური ანალიზები.....	89
3.13 მამრი და მდედრი ვირთაგვების შედარებითი ანალიზი.....	106
3.13.1 ქცევითი ტესტები.....	106
3.13.2 ბიოქიმიური და მოლეკულური ანალიზი.....	109
თავი IV. მიღებული შედეგების განხილვა.....	112
დასკვნები.....	126
ბიბლიოგრაფია.....	127

ილუსტრაციების ჩამონათვალი

სურათი 1. ფტალატების ზოგადი და ფართოდ გავრცელებული ფტალატების ტიპების ქიმიური სტრუქტურა

სურათი 2. ფართოდ გავრცელებული ფტალატების ტიპების გამოყენება სამომხმარებლო და სამრეწველო პროდუქციაში

სურათი 3. PI3K-PTEN-Akt სასიგნალო გზა

სურათი 4. DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრი ვირთაგვების ქცევაზე ღია ველის ტესტში

სურათი 5. DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრი ვირთაგვების ქცევაზე ახალი ობიექტის ამოცნობის ტესტში

სურათი 6. DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრი ვირთაგვების ქცევაზე ამაღლებული პლუს ლაბირინთის ტესტში

სურათი 7. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების შერჩეულ თავის ტვინის სტრუქტურებში DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების ზეგავლენა (A) კასპაზა-3 აქტივობასა და (B) BDNF შემცველობაზე

სურათი 8. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების თავის ტვინის შერჩეულ სტრუქტურებში mTOR (A) და Akt (B) არაფოსფორირებული, ფოსფორირებული და მათი პირობითი შეფარდების ცილების შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვერსტენ ბლოტინგის მეთოდით

სურათი 9. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების თავის ტვინის შერჩეულ სტრუქტურებში PTEN ცილების შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით

სურათი 10. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპში ფოსფორირებული ცილების მოდიფიცირებული ექსპრესია პირობითი სიმკვრივის ერთეულებში ქემილუმინესცენციის და აუტორადიოგრაფიის დეტექციის შედეგად

სურათი 11. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპში GluN1, GluN2B, GluN2A და PTEN ცილების შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით

სურათი 12. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპში DRP1, MFN2 და Nrf1 ცილების შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით

სურათი 13. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპში NHERF1 (A) და EAAT2 (B) დონე PTEN ცილოვანი ინტერაქტომის შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით

სურათი 14. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპში mGluR5 საერთო დონე და PTEN ცილოვანი ინტერაქტომის შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით

სურათი 15. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპში GluN1, GluN2A და GluN2B დონე PTEN ცილოვანი ინტერაქტომის შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით

სურათი 16. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპში AMPAR ტიპის სუბერთეულის (GRIA1) დონე PTEN ცილოვანი ინტერაქტომის შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით

სურათი 17. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპში DEHP პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი კალცინეირინის ფოსფატაზურ აქტივობაზე

სურათი 18. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპში CaMK-II და p-CaMK-II დონე PTEN ცილოვანი ინტერაქტომის შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით

სურათი 19. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპში DEHP პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი პროტეინკინაზა A აქტივობაზე

სურათი 20. DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრი და მდედრი ვირთაგვების ქცევაზე ღია ველის ტესტში

სურათი 21. DEHP პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრი და მდედრი ვირთაგვების ქცევაზე ახალი ობიექტის ამოცნობის ტესტში

სურათი 22. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრი და მდედრი ვირთაგვების Akt (A) და p-Akt (B) ცილების შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით

სურათი 23. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრი და მდედრი ვირთაგვების ჰიპოკამპში DEHP პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი CREB აქტივობაზე

სურათი 24. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრი და მდედრი ვირთაგვების ჰიპოკამპში CaMK-II და p-CaMK-II ცილების შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით

სურათი 25. DEHP პრენატალური ზემოქმედებით გამოწვეული ჰიპოკამპის ნეიროტოქსიკურობის შემოთავაზებული მექანიზმი

სურათი 26. DEHP პრენატალური ზემოქმედებით PTEN ჰეტეროკომპლექსის დარღვევის შემოთავაზებული მექანიზმი

აბრევიატურების ჩამონათვალი

DEHP – დი(2-ეთილჰექსილ) ფტალატი

DBP - დიბუთილ ფტალატი;

BBP - ბუთილ ბენზილ ფტალატი;

DnOP- დი-ნ-ოქტილ ფტალატი;

PTEN – ფოსფატაზა და ტენზინის ჰომოლოგი

Akt – პროტეინკინაზა B;

PI3K- ფოსფოინოზიტოლ 3-კინაზა;

AMPK – AMP-აქტივირებული პროტეინკინაზა;

ASD – აუტიზმის სპექტრის დარღვევები;

ADHD - ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტიურობის სინდრომი;

BAD - BCL2 ასოცირებული უჯრედული სიკვდილის აგონისტი;

BDNF – თავის ტვინის ნეიროტროფული ფაქტორი;

CREB – cAMP საპასუხო ელემენტი - შეკავშირებადი ცილა;

Drp1 – დინამინთან დაკავშირებული ცილა 1;

GluN1 – NMDA რეცეპტორის სუბერთეული 1;

GluN2A - გლუტამატის NMDA რეცეპტორის სუბერთეული ევსილონ-1;

GluN2B - გლუტამატის NMDA რეცეპტორის სუბერთეული ევსილონ-2;

LTD – გრძელვადიანი დეპრესია;

LTP - გრძელვადიანი პოტენციაცია;

DTT - დითიოთრეიტოლი;

MEHP – მონო(2-ეთილჰექსილ) ფტალატი;

MFN2 – მიტოფუზინ 2;

mTOR - რაპამიცინის ძუძუმწოვრების სამიზნე ცილა;

NMDA – N-მეთილ-D-ასპარტატი;

Nrf1 – ბირთვული რესპირატორული ფაქტორი 1;

PDK1 - ფოსფოინოზიტოლ-დამოკიდებული კინაზა 1;

PIP3 - ფოსფატიდილინოზიტოლ (3,4,5)-ტრიფოსფატი;

PIP2 - ფოსფატიდილინოზიტოლ (4,5)-ბიფოსფატი;

PPI - ცილა-ცილოვანი ურთიერთობები;

PSD - პოსტსინაფსური სიმკვრივე;

PDZ – PSD-95 (პოსტსინაფსური სიმკვრივის ცილა) – DlgA (დროზოფილას დისკის სიმსივნის სუპრესორი) – zo-1 (ზონულა ოკლუდენსი-1 ცილა)

HRP - პირმუშხას პეროქსიდაზა

TMB - ტეტრამეთილბენზიდინი

PPAR γ s – პერჰქსისომას პროლიფერატორით აქტივირებადი რეცეპტორები;

mGlu γ 5 - მეტაბოტროპული გლუტამატის რეცეპტორი 5;

EAAT2 - აღმგზნები ამინომჟავების ტრანსპორტერი-2 (გლუტამატის ტრანსპორტერი);

GRIA1 - გლუტამატის იონოტროპული AMPA რეცეპტორის სუბერთეული 1;

AMPA – α -ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილ-4-იზოქსალოპროპიონური მჟავას რეცეპტორი

CaMKII - კალციუმ/კალმოდულინ დამოკიდებული კინაზა II;

PKA - პროტეინკინაზა A;

NHERF1 – Na^+/H^+ გადამცვლელი მარეგულირებელი ფაქტორი 1;

შესავალი

ფტალატები წარმოადგენს სინთეზური ქიმიური ნაერთების დიდ ჯგუფს, რომელიც ფართოდ გამოიყენება პლასტიფიკატორების სახით პლასტიკის პროდუქტებისთვის დრეკადობის და გამძლეობის მისანიჭებლად, ასევე გამოყენების გასახანგრძლივებლად. ასეთი ნაერთები გამოიყენება ასობით სამომხმარებლო და ინდუსტრიულ მასალებში, რომელთა შორის არის საკვები პროდუქტების შეფუთვა, სამედიცინო აღჭურვილობა, ვინილის იატაკის საფარი, სათამაშოები, საღებავები და პირადი მოვლის პროდუქტები (Cook & Halden, 2020). ქიმიურად, ფტალატები წარმოადგენენ 1,2-ბენზენდიკარბოქსილის მჟავის ესტერებს, რომელიც წარმოიქმნება ფტალის ანჰიდრიდისგან სპირტის დამატებით. იქიდან გამომდინარე, რომ ფტალატები არ წარმოქმნიან კოვალენტურ ბმას პლასტიკის პოლიმერულ მატრიცებთან, ისინი მარტივად მიგრირებენ პროდუქტებიდან გარემოში (Peijnenburg, 2008). მათი წარმოების მაღალი ტემპი, ინტენსიური გამოყენება და ქიმიური მობილობა განსაზღვრავს იმას, რომ ფტალატები იქცა ჰაერის, წყლის, ნიადაგის, ნალექის და საკვების ფართოდ გავრცელებულ დამაბინძურებლად, რაც შედეგად განაპირობებს ფართომასშტაბიან ზემოქმედებას ადამიანის ორგანიზმზე (Heudorf et al., 2007).

ბიომონიტორინგის კვლევების ფარგლებში გამოვლინდა ფტალატების მეტაბოლიტების ხშირი არსებობა ადამიანების ისეთ ბიოლოგიურ სითხეებში, როგორიცაა სისხლი, შარდი, ნერწყვი, დედის რძე და ამნიოტური სითხე (Y. Wang et al., 2019a). 2019 წლის მონაცემებით, ფტალატების ზემოქმედების ბიომარკერები აღმოჩენილია ინდუსტრიალიზებული ქვეყნების პოპულაციის 98% -ზე მეტში (ChemSec, 2019). ზემოქმედება იწყება საშვილოსნოში და გრძელდება მთელი სიცოცხლის მანძილზე, განსაკუთრებით მგრძნობიარე კი - განვითარების პრენატალური და ადრეული პოსტნატალური პერიოდებია. პერსონალური მოვლის პროდუქტების, საკვებთან კონტაქტის მქონე მასალების და სამედიცინო აღჭურვილობის გამოყენების შედეგად ორსული ქალები განვითარებადი ნაყოფისთვის ფტალატების ზემოქმედების ძირითად წყაროს წარმოადგენენ. იქიდან გამომდინარე, რომ განვითარების ადრეულ

პერიოდში ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმი შეზღუდულია, პრენატალური ზემოქმედება განსაკუთრებული შემოფოტების საგანია, რადგან აღნიშნულ პერიოდში შესაძლოა განვითარდეს გრძელვადიანი და შეუქცევადი ცვლილებები ორგანოების განვითარებასა და ფუნქციონირებაში (Eales et al., 2022; Y. Wang & Qian, 2021). ეპიდემიოლოგიური კვლევების შედეგად გამოვლინდა, რომ ბავშვებში განსაკუთრებით მაღალია რამდენიმე ხშირად გამოყენებადი ორთო-ფტალატების კონცენტრაცია, მათ შორის არის დი(2-ეთილჰექსილ) ფტალატი (DEHP), დი-ნ-ბუთილ ფტალატი (DBP), ბუთილ ბენზილ ფტალატი (BBP) და დი-ნ-ოქტილ ფტალატი (DnOP). გარკვეული პოპულაციები, როგორცაა ინდივიდები, რომელთა საკვები რაციონი პოტენციურად მოიცავს ფტალატების მაღალ შემცველობას, ან ვინც ხშირად საჭიროებს სამედიცინო პროცედურებს, რომლებიც მოიცავს DEHP-შემცველ აღჭურვილობას, შესაძლოა იმყოფებოდნენ ამ ნაერთების საკმაოდ მაღალი დოზების ზემოქმედების ქვეშ (Gore et al., 2019).

ფტალატები აღიარებულია ენდოკრინული სისტემის დამრღვევ ნაერთებად, რომელთა ეფექტი ასევე დაკავშირებულია რეპროდუქციული სისტემის, მეტაბოლური პროცესების და განვითარების უარყოფითი შედეგების ფართო სპექტრთან (Rowdhwal & Chen, 2018). ეპიდემიოლოგიური და ექსპერიმენტული კვლევების ფარგლებში დადგენილია, რომ ფტალატების ზემოქმედება ასოცირდა სიმსუქნესთან, შემცირებულ ფერტილობასთან, ნაადრევ მშობიარობასთან, ახალშობილების ნორმაზე დაბალ წონასთან და შეცვლილ იმუნურ ფუნქციასთან, რომელიც მოიცავს ალერგიის და ასთმის მომატებულ რისკს (Eales et al., 2022; Radke et al., 2018; Y. Wang & Qian, 2021). აღნიშნული სისტემური ეფექტების გარდა, ზრდადი მტკიცებულებები მიუთითებს იმაზე, რომ ფტალატები იწვევენ ნეიროტოქსიკურ ეფექტებს, განსაკუთრებით თავის ტვინის განვითარების კრიტიკულ პერიოდებში (Y. Li et al., 2009). ადამიანსა და ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების ფარგლებში ფტალატების ზემოქმედება პრენატალური და ადრეული ცხოვრების პერიოდებში კავშირშია შეცვლილ ქცევასთან, მათ შორის კოგნიტური ფუნქციების, ყურადღების, მუშა მეხსიერების დაქვეითებასთან, მეტყველების განვითარების და სოციალური ქცევის ცვლილებასთან. ეს ცვლილებები

ხშირად კლინიკურად შეიძლება აისახოს ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტიურობის დარღვევის (ADHD), აუტიზმის სპექტრის დარღვევის (ASD) და სხვა ნეიროგანვითარებითი მდგომარეობების მომატებულ რისკში (Percy et al., 2016a).

მრავალ ქვეყანაში ჩატარებული მასშტაბური ეპიდემიოლოგიური კვლევების შედეგად გამოვლინდა მკაფიო ასოციაცია დედის შარდში ერთ-ერთი ფტალატის - DEHP-ის მეტაბოლიტების კონცენტრაცია ბავშვებში ADHD და მასთან დაკავშირებული ქცევითი დარღვევების მომატებულ რისკთან. დაფიქსირდა, რომ ბავშვებში, რომელთა დედებიც გესტაციურ პერიოდში იმყოფებოდნენ DEHP-ის მაღალი დოზით ზემოქმედების ქვეშ, ADHD დიაგნოზის დასმის ალბათობა თითქმის სამჯერადაა გაზრდილი იმ ბავშვებთან შედარებით, ვისი დედებიც ნაკლები ზემოქმედების ქვეშ იმყოფებოდნენ (Qian et al., 2019a; Shin et al., 2018). დამატებითი კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ფტალატების პრენატალური და ადრეული პოსტნატალური ზემოქმედება დაკავშირებულია ვიზუალური ამოცნობის მეხსიერების, მეტყველების განვითარების, ნეიროკოგნიტური ფუნქციების ცვლილებებთან და ASD-დაკავშირებული ნიშნების მომატებულ გამოვლენასთან (Bornehag et al., 2018a; Jankowska et al., 2019a). მიუხედავად ამ თანმიმდევრული ასოციაციებისა, ფტალატების ზემოქმედებით გამოწვეული ნეიროგანვითარების ტოქსიკურობის განმაპირობებელი ზუსტი მექანიზმი არ არის შესწავლილი.

ეპიდემიოლოგიური კვლევების ფარგლებში პერიოდულად ჩნდება მონაცემები DEHP პრენატალური ზემოქმედების და უარყოფითი ნეიროგანვითარებითი შედეგების შორის კავშირზე, თუმცა დაუდგენელია ის მოლეკულური გზები, რომლებიც ამ ნაერთის ზემოქმედებას მუდმივ სინაფსურ დისფუნქციაში გარდაქმნის. აღნიშნული საკითხის გასარკვევად მნიშვნელოვანია იმ მოლეკულური რეგულატორების იდენტიფიკაცია, რომლებიც განვითარების ადრეულ პერიოდში მონაწილეობენ სინაფსური სტრუქტურისა და პლასტიურობის ჩამოყალიბებაში. განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ის ცილოვანი კომპლექსები, რომლებიც აკონტროლებენ სინაფსური სიმკვრივის ორგანიზაციას და ნეირონული სიგნალის მოდულირებას. უცნობია, რამდენად არღვევს DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედება ამ მოლეკულურ სისტემებს, თუმცა ამ კონტექსტში ერთ-

ერთ სამიზნედ შესაძლოა განიხილებოდეს PTEN ცენტრალიზებული ცილოვანი ურთიერთობების ქსელები განვითარებად სინაფსებში. ასევე ნაკლებად შესწავლილია თუ რამდენად არის აღნიშნული დარღვევები კავშირში ჰიპოკამპზე დამოკიდებულ ქცევით დეფიციტებთან. აღნიშნული მექანიზმის ცვლილება ზღუდავს პოპულაციის დონეზე შესწავლილი მონაცემების უჯრედულ სამიზნეებთან დაკავშირების შესაძლებლობას, რაც შემდგომ საფრთხის აღმოფხვრაში ან რისკის შეფასებაში დაგვეხმარება (Engel et al., 2021; Xu et al., 2020). ეს ყოველივე ხაზს უსვამს მექანიზმის შემსწავლელი კვლევების საჭიროებას, რომლებიც დაადგენს DEHP ზემოქმედებისა და განსაზღვრული მოლეკულური და სინაფსური გზების შორის კავშირს.

ფტალატების უმეტესობის მაღალი ლიპოფილურობა და მათი უნარი გადალახონ პლაცენტარული და ჰემატოენცეფალური ბარიერები ზრდის განვითარებად ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მათი პირდაპირი მოქმედების ალბათობას (SCHETTLER, 2006). თავის ტვინში ფტალატების ზემოქმედების პოტენციურ სამიზნე სტრუქტურებს შორის ერთ-ერთ ყველაზე მოწყვლად რეგიონად შეიძლება ჩაითვალოს ჰიპოკამპი. ამის შესახებ მიუთითებს ექსპერიმენტული კვლევები, სადაც ნანახია, რომ ფტალატებს შეუძლია ჰიპოკამპის სტრუქტურის და ფუნქციის დარღვევა. ჰიპოკამპი არის თავის ტვინის რეგიონი, რომელიც აქტიურად ჩართულია დასწავლის, მეხსიერების და ემოციური რეგულაციის პროცესებში. *In vivo* კვლევებმა აჩვენა, რომ DEHP ქრონიკული პრენატალური ზემოქმედების შედეგად ვითარდება სივრცითი მეხსიერების დაქვეითება, მეხსიერების ფუნქციის დარღვევა და შეზღუდულია ამოცნობა მღრღნელებში, რასაც თან ახლავს ნეირონების მომატებული აპოპტოზი, დენდრიტული სტრუქტურის შემცირებული სიმკვრივე და პოსტსინაფსური ცილების დაქვეითებული ექსპრესია ჰიპოკამპში (Ducroq et al., 2023). *In vitro* კვლევები დამატებით მიუთითებს იმაზე, რომ ფტალატებს შეუძლიათ ნეირონული აგზნებადობის ცვლილება და ნეიროტოქსიკური პატერნების გამოწვევა ჰიპოკამპის ნეირონებში. ერთობლივად, ეს მტკიცებულებები იდენტიფიცირებს ჰიპოკამპს, როგორც ფტალატებით გამოწვეული ნეიროტოქსიკურობის საკვანძო სამიზნე სტრუქტურას (Tu et al., 2020).

უჯრედულ და მოლეკულურ დონეზე, ფტალატები მოქმედებენ მრავალი ურთიერთდაკავშირებული მექანიზმის მეშვეობით, რაც მოიცავს ენდოკრინული სისტემის მიმიკრიას, ოქსიდაციურ სტრესს, მიტოქონდრიულ დისფუნქციას, ნეიროანთებით პროცესებს და ეპიგენეტიკურ რემოდელირებას. ნაწილობრივ, რომ DEHP და მისი ძირითადი მეტაბოლიტი, მონო(2-ეთილჰექსილ) ფტალატი (MEHP), ახდენს გავლენას ანდროგენის რეცეპტორებზე, ააქტივებს პეროქსისომას პროლიფერატორით აქტივირებად რეცეპტორებს (PPARs), იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს, აქვეითებს მიტოქონდრიულ ფუნქციას და აძლიერებს დოფამინერგული ნეირონების დაკარგვას ექსპერიმენტულ მოდელებში (H. Lu et al., 2020). სხვა ფტალატებს, როგორიცაა DBP და BBP, შეუძლია მიკროგლიის გააქტივება, პროანთებითი ციტოკინების პროდუქციის სტიმულირება და ჰემატოენცეფალური ბარიერის მთლიანობის დარღვევა. ეპიგენეტიკური კვლევები დამატებით ავლენს ცვლილებებს ნეიროტროპულ პროცესებში და სინაფტოგენეზში ჩართული გენების მეთილირებაში, რაც საფუძველს გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ ფტალატების ზემოქმედების შედეგად შესაძლოა განვითარდეს გრძელვადიანი ცვლილებები ნეირონების ზრდაში, კავშირში და სინაფსურ პლასტიურობაში (Ducroq et al., 2023; Tu et al., 2020).

უკანასკნელ წლებში ლიტერატურაში იმატა მონაცემებმა იმის შესახებ, რომ ფტალატების ნეიროტოქსიკურობაში ჩართული საკვანძო სასიგნალო გზებს შორის ერთ-ერთი წამყვანი არის ფოსფატიდილინოზიტოლ 3-კინაზა/პროტეინკინაზა B/ რაპამიცინის ძუძუმწოვრების სამიზნე ცილის (PI3K/Akt/mTOR) კასკადი (J. Zhang et al., 2020). ეს გზა წარმოადგენს ნეირონული გადარჩენის, ზრდის, მეტაბოლიზმის, სინაფსური განვითარების და პლასტიურობის ცენტრალურ რეგულატორს, რომელიც ჩართულია მრავალი ნეიროგანვითარებითი და ნეიროფსიქიატრიული დარღვევების პათოფიზიოლოგიაში. მათ შორის არის აუტიზმის სპექტრის დარღვევები (ASD), ეპილეფსია, შიზოფრენია, დეპრესია და ნეიროდეგენერაციული დაავადებები (Thomas et al., 2023). ბოლო პერიოდში ჩატარებული კვლევების ფარგლებში დადგინდა, რომ DEHP პრენატალური ზემოქმედების შედეგად პერიფერიულ ქსოვილებში აქტივდება PI3K/Akt/mTOR გზა. აკუმულირებული მტკიცებულებების შედეგად გამოითქვა

ვარაუდი, რომ ამ გზის დისრეგულაცია შესაძლოა მონაწილეობდეს ფტალატებით გამოწვეული ნეიროგანვითარების არასწორ ჩამოყალიბებაში (J. Zhou & Parada, 2012a).

PI3K/Akt/mTOR სასიგნალო გზის აქტივობა და მისი ხანგრძლივობა კონტროლდება ფოსფატაზა და ტენზინის ჰომოლოგის (PTEN) ფერმენტის მიერ, რომელიც წარმოადგენს ორმაგი სპეციფიურობის ფოსფატაზას. PTEN ადეფოსფორილებს ფოსფატიდილინოზიტოლ (3,4,5) - ტრიფოსფატს (PIP3) ფოსფატიდილინოზიტოლ (4,5) - ბიფოსფატად (PIP2), რის შედეგად ახდენს PI3K სიგნალის ანტაგონიზმს (H. Lu et al., 2023). PTEN წარმოადგენს უჯრედული ჰომეოსტაზის კრიტიკულ რეგულატორს და თამაშობს აუცილებელ როლს ნეირონულ პროლიფერაციაში, მიგრაციაში, ნეირიტული მორჩების ჩამოყალიბებაში, სინაფტოგენეზში, მიელინიზაციასა და სინაფსურ პლასტიურობაში. PTEN-ის დისრეგულაცია ჩართულია ონკოგენეზში, მეტაბოლური დაავადებების და ნეიროგანვითარებული დარღვევების მთელ სპექტრში, მათ შორის ASD, სადაც PTEN მუტაციები ასოცირდება მაკროცეფალიასთან, კოგნიტურ დარღვევებთან და შეცვლილ სინაფსურ ფუნქციასთან (Hlisková et al., 2021).

კანონიკური ფერმენტული აქტივობის გარდა, PTEN უჯრედში ასრულებს სხვა მრავალ ფუნქციას ცილა-ცილოვანი დინამიური ურთიერთობების და სუბუჯრედული ლოკალიზაციის ცვლილების მეშვეობით. PTEN წარმოქმნის დიდ ჰეტეროკომპლექსებს მრავალ რეგულატორულ ცილასთან, განსაკუთრებით აღსანიშნავია სინაფსური სიმკვრივე, სადაც ის არეგულირებს გლუტამატერგულ სინაფსურ სიმკვრივეს, რეცეპტორთა ტრეფიკინგს და პოსტსინაფსური სიგნალის ამპლიფიკაციას (Rademacher & Eickholt, 2019). PTEN ცვლილებებს ცენტრალიზებული ცილა-ცილოვანი ურთიერთობების ქსელებში შეუძლია ფერმენტული აქტივობის, ცილოვანი სტაბილობის და შიდაუჯრედული გადანაწილების მოდიფიცირება, რის შედეგად სინაფსური სიგნალის და პლასტიურობის რეორგანიზაცია ხდება. PTEN ცილოვანი კომპლექსების დისრეგულაცია დაკავშირებულია მრავალ ნევროლოგიურ და ფსიქიატრიულ დარღვევებთან, რაც ხაზს უსვამს PTEN-თან დაკავშირებული ინტერაქტომის ფუნქციური მთლიანობის აუცილებლობას თავის ტვინის ნორმალური ფუნქციონირებისთვის (Skelton et al., 2020).

ბოლოდროინდელ კვლევებში ცილა-ცილოვანი ურთიერთობები (PPI) სინაფსური სიგნალის კრიტიკულ რეგულატორებად არის მიჩნეული, და განიხილება როგორც ფარმაკოლოგიური აგენტების და გარემოს ტოქსიკანტების მოქმედების პერსპექტიული სამიზნე. გლუტამატერგული პოსტსინაფსური სიმკვრივე მოიცავს დიდ, მაღალორგანიზებულ ცილოვან კომპლექსებს, რომლებიც ხელს უწყობენ სინაფსურ გადაცემას და პლასტიურობას (H. Lu et al., 2020). მიუხედავად იმისა, რომ ძირითადი კარკასული ცილები და რეცეპტორები ინტენსიურად ექსპრესირდება, ბევრი რეგულატორული ცილა ავლენს ექსპრესიის რეგიონ-სპეციფიურ პატერნს და იწყობა დიდ ჰეტეროკომპლექსებად, რომელთა წონა შესაძლოა 650 kDa აღემატებოდეს (Mosessian & Wu, 2010). აღნიშნული სინაფსური ინტერაქტომის ცვლილებებმა შეიძლება ძლიერი გავლენა მოახდინონ რეცეპტორების ფუნქციაზე, დადმავალ სიგნალსა და ნეირონულ პლასტიურობაზე. გლუტამატერგული პოსტსინაფსური რეგიონის ცილოვან შემადგენლობაში მონაწილე მოლეკულები თავის მხრივ მართავენ სინაფსურ პლასტიურობას (Baucum, 2017). შესაბამისად, სინაფსური PPI დისრეგულაცია ჩართულია ნეირონული პლასტიურობის მრავალ დარღვევაში, რომელთა შორის არის ალცჰაიმერის დაავადება, პარკინსონის დაავადება და ჰანტინგტონის დაავადება (van Gelder & Altelaar, 2021).

უახლესი მტკიცებულებების საფუძველზე ასევე გამოითქვა ვარაუდი, რომ ფტალატების ზემოქმედებამ შესაძლოა პირდაპირი ზეგავლენა მოახდინოს PTEN/Akt სიგნალზე და დაარღვიოს მისი ფუნქციონირება. DEHP-ით გააქტივებული PPAR γ სიგნალს შეუძლია PTEN ტრანსკრიფციის დათრგუნვა, თანმხლები ოქსიდაციური სტრესის შედეგად ძლიერდება PTEN დაჟანგვა და ხდება მისი ფუნქციონალური ინაქტივაცია. ზემოთაღწერილი ენდოკრინული დარღვევების, ოქსიდაციური დაზიანების, ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების და PTEN დისრეგულაციის თანხვედრა უზრუნველყოფს იმ მექანიზმის საფუძველს, რომელიც აკავშირებს ფტალატების ზემოქმედებას ნეიროგანვითარების დარღვევებთან (Baucum, 2017; RYAN & MATTHEWS, 2005).

ჩვენი კვლევის ძირითად მიზანს წარმოადგენდა DEHP-ის პრენატალური სუბქრონიკული ზემოქმედების ეფექტის შეფასება მამრი ვირთაგვების ქცევასა და დასწავლაზე. ასევე, DEHP ნეიროტოქსიკურობის თავის ტვინის მთავარი სამიზნე სტრუქტურ(ებ)ის იდენტიფიცირება და აღნიშნულ ეფექტებში PTEN სიგნალის როლის განსაზღვრა. სინაფსურ რეგულაციაში PTEN ცენტრალური როლიდან და მისი ფართო ცილა-ცილოვანი ურთიერთობების ქსელიდან გამომდინარე, ჩვენი კვლევა დამატებით ფოკუსირდა PTEN-თან ასოცირებული ცილა-ცილოვანი ურთიერთობების ცვლილების განსაზღვრაზე. ჩვენი ჰიპოთეზით, ფტალატების მიმართ PTEN ცილოვანი ინტერაქტომის მგრძნობელობა შესაძლოა წარმოადგენდეს კრიტიკულ მოლეკულურ მექანიზმს, რომლის მეშვეობითაც DEHP ზემოქმედება არღვევს ჰიპოკამპის სინაფსურ პლასტიურობას და წვლილი შეაქვს გრძელვადიანი ნეიროქცევიტი დეფიციტების ჩამოყალიბებაში. ქცევითი, მოლეკულური და პროტეომიკის ანალიზების ინტეგრაციის მეშვეობით, წარმოდგენილი ნამრომი მიზნად ისახავს შეავსოს ჩავარდნები ცოდნაში გარემოს ზემოქმედებასა და სინაფსურ სასიგნალო მექანიზმებს შორის, რაც შექმნის წარმოდგენას იმ მექანიზმის შესახებ, თუ როგორ შეუძლიათ გარემოს ტოქსიკანტებს განვითარებადი ნერვული წრედების რეპროგრამირება.

თავი I: ლიტერატურის მიმოხილვა

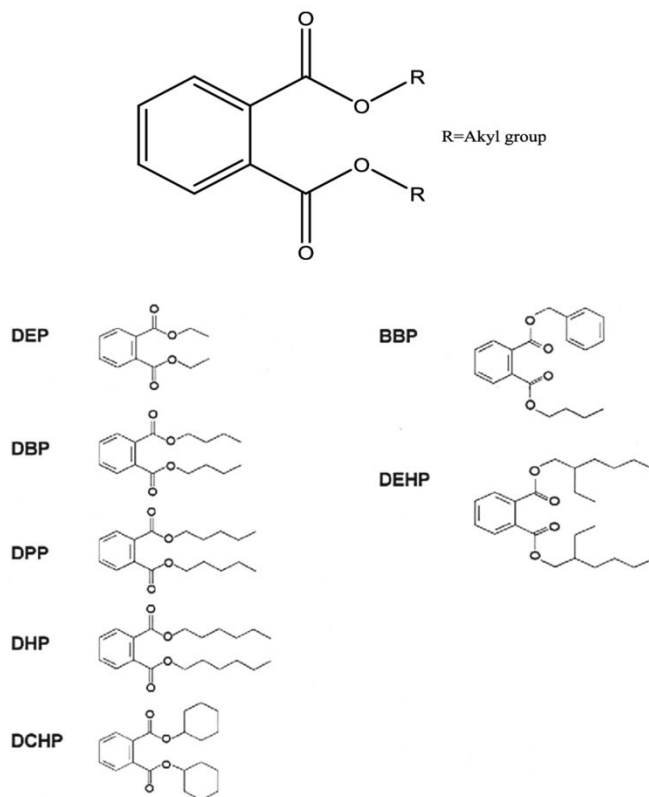
1.1: ფტალატების ზოგადი დახასიათება

1.1.1 სტრუქტურა და ზოგადი თვისებები

ფტალატები წარმოადგენს ინდუსტრიულად წარმოებული ნაერთების კლასს, რომელიც გამოიყენება სამომხმარებლო პროდუქტების პლასტიკის ნაწარმში ელასტიურობისა და პლასტიურობის მისანიჭებლად. ფტალატები წარმოადგენენ 1,2-დიბენზენის დიკარბოქსილის მჟავის ესტერებს. წარმოების პროცესში ფტალის ანჰიდრიდს ურევენ დატოტვილ ან დაუტოტველ სპირტებთან მჟავე კატალიზატორის თანაობისას (ხშირად გოგირდმჟავის ან პარა-ტოლუოლსულფონის მჟავის). წარმოების პროცესებში გამოყენებულია უწყვეტი რეაქტორები ოპტიმიზირებული ტემპერატურული კონტროლით (150-220 °C), გამოსავლიანობის მაქსიმალური გაზრდისთვის 95%-მდე (Bornehag et al., 2005).

ისტორიულად, ფტალატების წარმოება სწრაფად გაიზარდა მეორე მსოფლიო ომის შემდეგ - PVC ინდუსტრიის ზრდის პარალელურად.

მიუხედავად იმისა, რომ ფტალატებს არ გააჩნია უნიკალური კლასიფიკაცია, ძირითადად შესაძლებელია დაბალი მოლეკულური წონის (3-6 ნახშირბადის ატომი გვერდით ჯაჭვზე) და მაღალი მოლეკულური წონის (7-13 ნახშირბადის ატომი) ფტალატების გარჩევა (Giuliani et al., 2020). ფტალატები ფართოდ გამოიყენება არა მხოლოდ პლასტიფიკატორების სახით, არამედ არაპლასტიფიცირებად აგენტებადაც დიდი რაოდენობით (Barreca et al., 2014).



სურათი 1. ფტალატების ზოგადი და ფართოდ გავრცელებული ფტალატების ტიპების ქიმიური სტრუქტურა

ფტალატები წარმოადგენს ინდუსტრიული ნაერთების მრავალფეროვან ოჯახს, რომელიც დღესდღეობით ითვლება მსოფლიოში ყველაზე ინტენსიურად გამოყენებად პლასტიფიკატორებად. დაბალი დნობის წერტილიდან და მაღალი დუღილის წერტილიდან გამომდინარე ხელსაყრელი ხდება მათი, როგორც სითბოს გადამტანი სითხეების და მატარებლების, გამოყენება. პლასტიკის ზოგიერთ პროდუქტში ფტალატების წონა მთლიანი წონის 50%-მდე შეადგენს. ორივე ტიპის, დატოტვილი და სწორხაზოვანი ფტალატების ესთერები ინტენსიურად გამოიყენება პლასტიკის წარმოებაში; განსაკუთრებით სწორხაზოვანი ესთერები უზრუნველყოფენ მაღალი დონის მოქნილობას დაბალ ტემპერატურაზე (Peijnenburg, 2008). ფტალატების ესთერები ქიმიურად განსხვავდება გვერდითი ჯაჭვების მიხედვით, რაც მეტწილად განსაზღვრავს

მათ ფიზიკო-ქიმიურ თვისებებს. ოთახის ტემპერატურაზე ნაერთები წარმოადგენენ სუსტად აქროლად, ძირითადად უფერულ, უსუნო და ზეთოვან სითხეს (Staples, Adams, et al., 1997).

DEHP, მრეწველბაოში ერთ-ერთი ყველაზე ხშირად გამოყენებადი ფტალატი, პლასტიფიკატორის სახით გამოსაყენებლად პირველად დაასინთეზირეს 1933 წელს (Frederiksen et al., 2007a). 1970 წლებში, DEHP გახდა დომინანტი პლასტიფიკატორი მსოფლიო მასშტაბით და მისი წარმოება უდრიდა გლობალური ფტალატების ნახევარზე მეტს (Tickner et al., 2001).

ფიზიკო-ქიმიური თვისებები, როგორიცაა ორთქლის წნევა ($<10^{-6}$ მმჰგ DEHP-თვის), წყალში ხსნადობა (ტიპიურად <0.01 მგ/ლ) განაპირობებენ ფტალატების მდგრადობას ჰიდროფობურ და ისეთ გარემოში, როგორიცაა ნალექი და მიკრობიოტა (Staples, Adams, et al., 1997). აღნიშნული პარამეტრები ასევე განსაზღვრავს ამ ნაერთების გარემოში ტრანსპორტირებას: ფტალატები ადვილად უკავშირდება ორგანულ ნაერთებს და აბსორბირდება ნიადაგის ორგანულ მასალაში. შედეგად მათი აორთქლება იზღუდება, ხოლო იზრდება აკუმულაცია მტკერსა და ნიადაგში (Y. Wang et al., 2019a).

ფტალატების ესთერების ჩანერგვა პოლიმერულ მატრიქსში ამცირებს პოლიმერის გამინების ტემპერატურას. ესთერები არ წარმოქმნიან ქიმიურ (კოვალენტურ) ბმას პლასტიკის პოლიმერებთან და, შესაბამისად, მარტივად მიგრირებენ პოლიმერის მატრიქსის ზედაპირიდან. შესაბამისად, ისინი შეიძლება განცალკევდნენ პლასტიკიდან მრავალი ფიზიკური პროცესის შედეგად (Singh & Li, 2011). მიგრაციის დონე დამოკიდებულია პოლიმერების კრისტალურ სტრუქტურაზე, პროდუქტის გამოშვების ვადაზე და გარემო ფაქტორებზე. მაგალითად, DEHP-ის მიგრაცია PVC მილებიდან იზრდება მომატებული ტემპერატურისას და ლიპიდებით მდიდარ გარემოსთან კონტაქტისას (Kambia et al., 2008). უკანასკნელ წლებში ჩატარებული კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ მიკროპლასტიკი მოქმედებს მეორადი მატარებლის სახით და დეგრადაციის დროს ასევე გამოჰყოფს ფტალატებს წყლის სისტემებში (Zimmerman et al., 2021).

ფტალატების ნარჩენები აღმოჩენილია გარემოს ყველა სივრცეში. ჭარბი წარმოება, გარემოში ნარჩენების აკუმულირება, სრული დეგრადაციის და გადამუშავების ტრადიციული გზების არაეფექტურობა და ფტალის ესთერების შესაძლო ნეგატიური მოქმედება წარმოადგენს სერიოზულ გლობალურ რისკს გარემოს და ადამიანის ჯანმრთელობისთვის (D.-W. Gao & Wen, 2016).

გარემოსდაცვითი კვლევების შედეგად ნაჩვენებია, რომ ფტალატები გადიან ბიოდეგრადაციის ნელ პროცესს. აეროზულ პირობებში ნიადაგში მათი ნახევარდაშლის პერიოდი მერყეობს რამდენიმე კვირიდან რამდენიმე თვემდე, თუმცა ანაეროზულ ნიადაგში მდგრადობა ნარჩუნდება წლების მანძილზე (Net et al., 2015a). ფტალატების ჰიდროლიზის დონე გარემოში უმნიშვნელოა, შესაბამისად დეგრადაციის გზის მთავარ ფაქტორს მიკრობული მეტაბოლიზმი წარმოადგენს. ატმოსფერული ტრანსპორტი შეზღუდულია, თუმცა ფტალატები აბსორბირდება ჰაერის მყარ ნაწილაკებში, რითაც განიმარტება მათი არსებობა ურბანულ ჰაერში და ქალაქებისგან საკმაოდ დაშორებულ რეგიონებში, როგორცაა არქტიკა (Xie et al., 2007). მონიტორინგის მონაცემების მიხედვით გამოვლინდა, რომ ფტალატების კონცენტრაცია 1980 წლებიდან მატულობს შიდა სივრცეების მტვერში, რაც მომხმარებლების მიერ ფართო გამოყენების პირდაპირ პროპორციულია (Wormuth et al., 2006a).

ბიოაკუმულაციის პოტენციალზე ასევე გავლენას ახდენს ფტალატების გვერდითი ჯაჭვის სიგრძე. ნახშირბადის ატომების რაოდენობა განსაზღვრავს რადიკალების - R და R' ლატერალური ჯაჭვების სიგრძეს. შედეგად მიიღება ფტალატების მოლეკულური წონა (Giuliani et al., 2020). ფტალატების ცხიმში ხსნადობა (ლიპოფილური თვისებები) მცირდება მათი გვერდითი ჯაჭვის სიგრძის ზრდასთან ერთად. მოკლეჯაჭვიანი ფტალატები წყალში უფრო მარტივად ხსნადია და სწრაფად ელიმინირდება, მაშინ როდესაც გრძელჯაჭვიანი ფტალატები წყლის ორგანიზმების ცხიმოვან ქსოვილში აკუმულირდება, რაც ზრდის მათი საფრთხის დონეს (Savoca et al., 2023).

ფტალატების გლობალური წარმოება წელიწადში 6-8 მილიონ ტონას აღწევს (Sahoo & Kumar, 2023). პლასტიფიკატორების მიგრაცია გარემოში მიმდინარეობს,

როდესაც პლასტიკი, მაგალითად საკვები პროდუქტების შესაფუთები, შედის პირდაპირ კონტაქტში საკვებთან. ასევე საკვები პროდუქტების ცხიმის მაღალი შემცველობა და მაღალი ტემპერატურა ზრდის მათ მიგრაციას (Sapozhnikova Yelena & Eunha Hoh, 2019).

ათასწლეულის დასაწყისში გამოქვეყნებული ადამიანის ბიომონიტორინგის პირველი კვლევების თანახმად, ზოგადი მოსახლეობა ყველა მხრიდან და ერთდროულად ექვემდებარება რამდენიმე ფტალატის ზემოქმედებას (Blount et al., 2000; Koch et al., 2017).

ბიომონიტორინგის პროგრამები გლობალურად ფართოვდება. NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) კვლევის ფარგლებში აშშ-ში მუდმივად მიმდინარეობს DEHP, DBP და DiNP მეტაბოლიტების განსაზღვრა >90% ნიმუშებში (Tomsho et al., 2024). DEMOCOPHES (Demonstration of a Study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale) ევროპული კვლევების მონაცემები აჩვენებს შარდში ფტალატების უფრო მაღალ კონცენტრაციას ბავშვებში ზრდასრულებთან შედარებით, რაც ქცევით და დიეტურ განსხვავებებებს ასახავს (Frederiksen et al., 2020). აზიაში ჩატარებული კვლევის ანგარიშების თანახმად ფტალატების კონცენტრაცია მომატებულია პოპულაციებში, სადაც PVC პროდუქცია მაღალი რაოდენობით გამოიყენება, როგორიცაა ჩინეთი და ინდოეთი (Guo, Alomirah, et al., 2011).

ფტალატების ზემოქმედების შესაფასებლად გამოყენებული მეტაბოლიტების რაოდენობა შარდში მუდმივად იზრდება და ათი სხვადასხვა მეტაბოლიტის ზემოქმედება შესაძლოა ამჟამად შეფასდეს შარდში ოცზე მეტი მეტაბოლიტების ნაკრების გამოყენებით (Frederiksen et al., 2014; Kasper-Sonnenberg et al., 2012, 2014; Koch & Calafat, 2009; SILVA et al., 2007). ფტალატები არ წარმოადგენს მდგრად ნაერთებს, -ორგანიზმში შეღწეული დოზის უმეტესი წილი ელიმინირდება შარდთან ერთად 24 საათის მანძილზე. მოკლე ჯაჭვის მქონე, დაბალმოლეკულური ფტალატები დაშლის შემდეგ ძირითადად ელიმინირდება შარდთან მათი მარტივი მონოესთერების სახით. ჯაჭვის სიგრძის მატებასთან ერთად ალკილის ჯაჭვის ჟანგვითი მოდიფიკაცია მეტ მნიშვნელობას იძენს და მაღალმოლეკულური ფტალატები ძირითადად ელიმინირდება გვერდითი ჯაჭვის დაჟანგული მონოესთერული მეტაბოლიტების სახით (Koch & Calafat, 2009).

როგორც ზემოთ აღინიშნა, ფტალატები სწრაფად მეტაბოლიზდება შესაბამის პირველად მონოესთერებად და შემდგომ, ადამიანის ორგანიზმში, დაჟანგულ მეტაბოლიტებად (Guo, Wu, et al., 2011). უფრო დეტალურად, ფტალატების ნორმალური მეტაბოლური გზა შედგება ორი საფეხურისგან: პირველ ფაზაში, ფტალატები მეტაბოლიზდება ნაწლავებში და სხვა ქსოვილებში მონოესთერებად ესთერაზას და ლიპაზას მიერ. მეორე ფაზაში - კონიუგაციის დროს - ხდება მონოესთერის ფერმენტ UDP (ურიდინდიფოსფო)- გლუკურონოზილ ტრანსფერაზას მიერ გარდაქმნა ჰიდროფილური კონიუგატის წარმოსაქმნელად, საბოლოო მეტაბოლიტი მარტივად ელიმინირდება შარდთან ერთად (CALAFAT et al., 2006; Frederiksen et al., 2007b). უფრო იშვიათად, ფტალატებისგან მიღებული მონოესთერები ავლენენ უფრო ძლიერ ბიოლოგიურ აქტივობას (Y.-J. Zhang et al., 2021).

ადამიანის ორგანიზმზე ფტალატები რამდენიმე გზით ახდენს ზეგავლენას, ძირითადად საკვები პროდუქტებიდან საჭმლის მომწელებელ ტრაქტში მიგრაციის გზით, კანიდან აბსორბციით, ჰაერიდან ინჰალაციის გზით და ინექციით. მონაცემები ფტალატების და მათი მეტაბოლიტების არსებობის შესახებ შარდში, შრატში, დედის რძეში და სპერმაში ფართოდ არის გავრცელებული. თუმცა ადამიანის ბიომონიტორინგის კვლევების თანახმად, შარდი წარმოადგენს ფტალატების ელიმინაციის ძირითად გზას. დიეთილ- (DEP), დიბუთილ- (DBP), დიიზობუთილ- (DiBP) და დიეთილჰექსილ- (DEHP) ფტალატების მეტაბოლიტები ყველაზე უხვად არის შარდში წარმოდგენილი და კვლევების შედეგად მათი კონცენტრაცია შეადგენს ასობით ნანოგრამს მილილიტრში (Y. Wang et al., 2019b).

როგორც უკვე აღინიშნა, უკანასკნელ წლებში ბიომონიტორინგის თანამედროვე მიდგომა 20-ზე მეტი შარდის მეტაბოლიტის ერთდროული გაზომვის საშუალებას იძლევა, რაც მულტიფტალატის ზემოქმედების ყოვლისმომცველ სურათს გვაძლევს (Frederiksen et al., 2014). ლაბორატორიებს შორის ანალიტიკური პროტოკოლების სტანდარტიზაციამ გააუმჯობესა მონაცემების შედარებადობა, რამაც შესაძლებელი გახდა მეტაანალიზის და გლობალური ზემოქმედების შეფასების ჩატარება (Koch & Calafat, 2009).

ფტალატების ზემოქმედება ადამიანზე ფართოდ არის გავრცელებული და მრავალი გზით ხორციელდება. ბიომონიტორინგის კვლევების თანახმად დგინდება ფტალატების მეტაბოლიტების უნივერსალური არსებობა პოპულაციაში. მოწინავე ანალიტიკური მეთოდების ინტეგრაცია, ყოვლისმომცველი მონიტორინგი და ჰარმონიზებული რეგულირება აუცილებელია რისკების ეფექტური მართვისა და ადამიანისა და გარემოს ჯანმრთელობის დაცვისთვის.

1.1.2 ფტალატების გამოყენება და გავრცელება

თანამედროვე პერიოდში ფტალატები ყველაზე ხშირად გამოიყენება პოლივინილ ქლორიდის (PVC) პროდუქტების წარმოებისას (Kleijn, 2001). სტატისტიკის მიხედვით, PVC მსოფლიოში პლასტმასის სხვადასხვა ტიპების წარმოებაში მეორე ადგილზეა და მას შეიცავს წყლის და საკანალიზაციო სისტემების გაყვანილობა, სამშენებლო მასალები, შეფუთვები, ელექტროგაყვანილობა და ათასობით სხვა სამომხმარებლო პროდუქცია (Center for Health Environment and Justice, 2004; National research council, 2008). ფტალატები ასევე გამოიყენება კედლების საფარში, მაგიდების გადასაფარებლებში, იატაკის საფარში, ავეჯის გადასაკრავ ქსოვილებში, ხალიჩებში, აბაზანის ფარდებში, ბალის აღჭურვილობაში, წყალგამძლე ტანსაცმელში, პესტიციდებში, სათამაშოებში, ფეხსაცმელში, საკვების შეფუთვაში, სამედიცინო მილებში, სისხლის შემნახველ პარკებში და კოსმეტიკაში (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 1995, 1997, 2001, 2002). მაღალი მოლეკულური წონის ფტალატები ძირითადად გამოიყენება PVC პოლიმერების და პლასტიზოლის აპლიკაციებში, პლასტიკში, საკვები პროდუქტების შეფუთვაში და საკვების გადასამუშავებელ მასალებში, სათამაშოებში და იატაკის საფარში, სამშენებლო პროდუქციაში. დაბალი მოლეკულური წონის ფტალატები ხშირად გამოიყენება არა PVC პროდუქციის წარმოებაში, როგორცაა პერსონალური მოვლის პროდუქტები, საღებავები, წებოები და სამედიცინო აღჭურვილობა, მათ შორის წამლების კაფსულები (Wittassek et al., 2011). BzBP, DEHP, DiNP, DBP და DiBP ძირითადად

გამოიყენება საკვები პროდუქტების შეფუთვაში, სათამაშოებში და სამედიცინო პლასტიკის მიღებაში მოქნილობის და პოლიმერული პროდუქციის სირბილის და ელასტიულობის მისანიჭებლად (Wormuth et al., 2006b). მიუხედავად იმისა, რომ ფტალატების გამოყენება შესაძლებელია მრავალი მიმართულებით, ერთმანეთს ისინი არ ანაცვლებენ. თითოეული ფტალატის მახასიათებლები ხშირად ხდის მათ მორგებულს კონკრეტული პროდუქციისთვის. აქედან გამომდინარე მწარმოებელს აქვს საშუალება გამოიყენოს კონკრეტული ნაერთი ან მათი ნაზავი გამოყენების უნიკალური საჭიროებიდან (ფუნქცია და უსაფრთხოების სპეციფიკა, გარეგანი ფაქტორები და გამძლეობა) გამომდინარე.

საკვებთან ერთად მოხვედრა მსოფლიო მოსახლეობისთვის ფტალატების ზემოქმედების ყველაზე მნიშვნელოვან გზას წარმოადგენს (Clark et al., 2011; Fromme et al., 2007). აღნიშნული ნაერთები გამოიყენება საკვების შეფუთვაში და საკვებ პროდუქტებთან კონტაქტის მექანე სხვა პროდუქტებში, როგორიცაა წებოვანი ნივთიერებები, საპოხი მასალა და დალუქვის საშუალებები. საკვებში და შესაფუთ მასალებში ფტალატების არსებობის შესახებ მრავალი კვლევა არის გამოქვეყნებული (Fierens et al., 2012; Petersen & Breindahl, 2000; Zota et al., 2016). ერთ-ერთი კვლევის ფარგლებში გამოვლინდა ექვსი ყველაზე ინტენსიურად გამოყენებადი ფტალატის - DMP, DEP, DnBP, BBP, DEHP და DnOP - გარკვეული კონცენტრაცია წვენებში და გაზიან სასმელებში, რომლების პოლიეთილენ ტერეფტალატი (PET) იყო ჩასხმული (Jasna Bosnir et al., 2007). გარდა ამისა, ფტალატები ნაწარმა მზა კერძებში და ყველა ტიპის შესაფუთ მასალაში, როგორიცაა ქაღალდი, მუყაო, პლასტიკის კონტეინერები, მინის ქილების მეტალის თავსახურები, შესაფუთი პარკები და ა.შ. (Bononi & Tateo, 2009; Tsumura et al., 2001).

ფტალატების ზემოქმედება, მეტწილად DEHP-ის, ასევე გამოვლინდა გარკვეული სამედიცინო პროცედურების ჩატარების შედეგად, როგორიცაა სისხლის გადასხმა, ინტრავენული მკურნალობა, ენტერალური კვება, ჰემოდიალიზი ან კარდიოპულმონური შუნტირება (Bouattour et al., 2020; Eckert et al., 2016). გარდა ამისა, განსაკუთრებულ შემოთხუთებას იწვევს მათი ზემოქმედება ვადამდე დაბადებულ ახალშობილებზე,

რომლებიც ინტენსიური მოვლის განყოფილებაში იმყოფებიან და არიან მუდმივ კონტაქტში პარეტერალური კვების მიღებთან, ენდოტრაქეალურ მიღებთან და ჭიპლარის კათეტერებთან (Demirel et al., 2016). დამატებით არსებობს მონაცემები, რომ ფტალატები გარკვეული კონცენტრაციით წარმოადგენილია ობსტესტრიული ულტრაბგერითი ექოსკოპიისთვის განკუთვნილ გელებში, რაც ნაყოფზე პოტენციურად დამატებით ზემოქმედებას ახდენს (Messerlian et al., 2017).

ფტალატები ასევე ინტენსიურად გამოიყენება კოსმეტიკის და პირადი ჰიგიენის პროდუქტების დასამზადებლად. გარდა ამისა, გამხსნელების და სტაბილიზატორების სახით მათ პარფიუმერიის და სხვა არომატიზატორების დამზადებაში იყენებენ. ფტალატების შემცველი კოსმეტიკური პროდუქტების სია მოიცავს ფრჩხილის ლაქს, თმის სპრეის, პარსვის შემდგომ ლოსიონებს, გამწმენდებს და შამპუნებს. დამატებით, პლასტიფიკატორები გამოიყენება ბავშვისა და ახალშობილის მოვლის პროდუქტებში, როგორიცაა 0+ შამპუნები, ლოსიონი და საბავშვო ტალკი (Sathyanarayana et al., 2008).

ფტალატი	პროდუქტები
DEHP	საკვები პროდუქტების შეფუთვა და შემნახველი კონტეინერები, სამედიცინო აღჭურვილობა (პლასტიკის მილები და ინტრავენური შემნახველი პარკები), სათამაშოები, კოსმეტიკა, ტანსაცმელი, ფეხსაცმელი, ავეჯი, ავტომობილის გადასაკრავი და იატაკის საფარი
DBP	ლატექსის ნებოვანი საშუალებები, დალუქვის პროდუქცია, ავტომობილის მოვლის საშუალებები, კოსმეტიკა, საღებავები, ინსექტიციდები
DINP	კბილების მასაჟორები, ჩვილების სათამაშოები, ხელთათმანები, საწრუპები, საკვები პროდუქტების შეფუთვა, ტრანსპორტის ინტერიერი, მელანი
DIDP	ელექტროგაყვანილობა, ავტომობილის ტყავის ინტერიერი, პოლივინილქლორიდის იატაკის საფარი
DnOP	იატაკის საფარი, აუზების შიდა იზოლაცია, ბოთლების თავსახურები, კონვეერები, ბალის მილები
BBP	ვინილის იატაკის საფარი, ნებოები, ხელოვნური ტყავი, სათამაშოები, ავტომობილის მოვლის საშუალებები, სახუფი მასალა, საკვები პროდუქტების კონვეერები

სურათი 2. ფართოდ გავრცელებული ფტალატების ტიპების გამოყენება სამომხმარებლო და სამრეწველო პროდუქციაში

არაერთი კვლევის თანახმად ერთი ან რამდენიმე ფტალატის მაღალი კონცენტრაცია ნანახია სხვადასხვა ტიპის სათამაშოში. მათ შორისაა DEHP (ნიმუშების 96%), DINP და DIDP (ნიმუშების 42%) კონცენტრაციით 0.1% -დან 16.2% -მდე. რბილი სათამაშოები მოიცავს ფტალატების უფრო მაღალ კონცენტრაციას მყარ სათამაშოებთან შედარებით (Ivanovic et al., 2024; Johnson et al., 2011).

ხელსაყრელი ფიზიკური და ქიმიური თვისებებიდან და ინდუსტრიული გამოყენების ფართო სპექტრიდან გამომდინარე, ფტალატების ესთერები წარმოადგენენ ყოვლისმომცველ დამაბინძურებლებს გარემოს ყველა რესურსისთვის: ჰაერი

(ატმოსფერული აეროზოლები და ჰაერი შენობის შიგნით), მდინარეები, ზღვები, ოკეანეები (კანალიზაციისა და ჩამდინარე წყლის დამუშავების ნალექი), და ბიომი (Net et al., 2015b). გარემოსა და კვებით ჯაჭვში ფტალატების ესთერების ქცევა და მომავალი ბედი დამოკიდებულია მათ ფიზიკო-ქიმიურ თვისებებზე, როგორიცაა წყალში ხსნადობა (Sw), ორთქლის წნევა (Vp), ჰაერის-წყლის წილი, ოქტანოლ-ჰაერის წილი (Koa), ოქტანოლ-წყლის წილი (Kow), ორგანული ნახშირბადის წილი (koc), ლიპოფილურობის დონე და აბიოტური დეგრადაციის/ბიოდეგრადაციის პროცესები (Staples, Peterson, et al., 1997).

წყლის სისტემებში ფტალატების ძირითად წყაროებს წარმოადგენს გაჟონვა, დრენაჟი და ატმოსფერული დეპონირება. DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP და DnOP წარმოადგენენ წყლის ზედაპირზე ყველაზე ხშირად აღმოჩენილ ფტალატებს (ზღვის წყალი და მტკნარი წყალი). DBP და DEHP დომინანტურია მტკნარ და საზღვაო წყლებში. წყლიდან ფტალატების ესთერების მოსაცილებლად ყველაზე მნიშვნელოვან პროცესს ბიოდეგრადაცია წარმოადგენს. თუმცა, პლასტიფიკატორების ბიოდეგრადაცია დამოკიდებულია სიმკვრივესა და სახეობების ტიპზე. ძირითადად ისინი აკუმულირდებიან და აღწევენ კვებით ჯაჭვში. ფტალატები, მეტწილად DBP და DEHP, ასევე დიდი რაოდენობით ნანახია ნალექში, (Petrović et al., 2017).

ნიადაგში ატმოსფერული დეპონირების და კანალიზაციის შლამიდან გამომდინარე DBP და DEHP ასევე ყველაზე უხვად არის წარმოდგენილი. საკანალიზაციო შლამით დამუშავებისა და ნიადაგში ფტალატების კონცენტრაციის შორის პირდაპირი კორელაცია არსებობს (Vikelsø et al., 2002). არაკულტივირებული ნიადაგი შეიცავს ფტალატების ყველაზე ნაკლებ კონცენტრაციას, რაც გვაძლევს ვარაუდის საფუძველს, რომ დამაბინძურებლების ეს ტიპი ინტენსიურად გამოიყოფა ადამიანის აგროკულტურული აქტივობების შედეგად. გარდა ამისა, პლასტიკის ფირები აგროკულტურულ წარმოებაში, როგორიცაა პლასტიკის საფარი და სათბურები ნიადაგში ფტალატების მნიშვნელოვან წყაროდ ითვლება (Giuliani et al., 2020).

ჰაერში ფტალატები ნანახია როგორც აირში, ასევე მტვერში. DIBP და DBP უხვად არის წარმოდგენილი იმ აირში, სადაც მტვერში დომინირებს DEHP. აღსანიშნავია, რომ

ანტროპოგენური აქტივობების შედეგად მათი კონცენტრაცია ბევრად მაღალი დონით არის ნანახი ურბანულ ცენტრებში (Zheng et al., 2014).

იქიდან გამომდინარე, რომ საკვები პროდუქტები ფტალატების ზემოქმედების ძირითად წყაროს წარმოადგენს, მათი საკვებში გავრცელების შეფასება კრიტიკულად მნიშვნელოვანია. საკვების დაბინძურება ფტალატებით ძირითადად საკონტაქტო მასალიდან გაჟონვის და მიგრაციის შედეგია და შესაძლოა მოხდეს წარმოების, შეფუთვის, შენახვის, ტრანსპორტირების, გამოყენების ეტაპებზე. ფტალატების ლიპოფილური თვისებებიდან გამომდინარე განსაკუთრებულ რისკს წარმოადგენს ცხიმების მაღალი შემცველობის მქონე საკვები (Cao, 2010).

საკვები ზეთები და ცხიმები ფტალატებით დაბინძურების ერთ-ერთი ყველაზე მაღალი რისკის ქვეშ მყოფი პროდუქტებია. მათი გამოხატული ლიპოფილური ბუნება აჩქარებს ფტალატების გამოყოფას პლასტმასის პოლიმერებიდან და პროდუქტში მათ აკუმულირებას. განსაკუთრებით მაღალი რისკი აღინიშნება წარმოების და გადამუშავების პროცესში, რაც მოიცავს ინტენსიურ კონტაქტს პლასტიფიცირებულ მასალებთან, როგორცაა მილები, ხუფები, შლანგები და კონტეინერები. დამატებით გასათვალისწინებელია გადამუშავების დონე, შენახვის პირობები და შეფუთვის ტიპი. ამ ტიპის პროდუქტებში ხშირად ვლინდება DEHP, DINP და DBP მომატებული კონცენტრაცია (Q. Luo et al., 2020). ტექნოლოგიურ პროცესში აღნიშნული ნაერთების მოცილების ლიმიტირებული ეფექტურობიდან გამომდინარე, ზეთები და ცხიმები კვლავ მოიაზრება ფტალატების დიეტური ზემოქმედების მთავარ პროდუქტებად (Sungur et al., 2015).

ალკოჰოლური სასმელები, განსაკუთრებით ღვინო და სპირტის მაღალი პროცენტის შემცველი სასმელები, ხშირად ხვდებიან დაბინძურებული პროდუქტების სიაში. იქიდან გამომდინარე, რომ ალკოჰოლი აჩქარებს ფტალის ესთერების გამოყოფას და მიგრაციას დანადგარებიდან, შესანახი ჭურჭლიდან და შესაფუთი მასალიდან, ფტალატები სასმელებში ხშირად გადადის. დაბინძურება ხდება წარმოების სრული პროცესის განმავლობაში, ნედლი პროდუქტის დამუშავებიდან საბოლოო შეფუთვამდე

და ყველაზე ალკოჰოლში ხშირად ნახია DBP, DIBP, DEHP და BBP (Plank & Trela, 2018). პლასტიკის ბოთლებში ჩასხმული მინერალური წყალი და წვენები ასევე ექვემდებარება ფტალატების ესთერების მიგრაციას PET კონტეინერებიდან, შენახვის ტემპერატურის, ხანგრძლივობის, pH და გამოყენებული კონსერვანტის გათვალისწინებით, რაც საკვანძო როლს თამაშობს დაბინძურების დონის განსაზღვრაში. წვენები მინერალურ წყლებთან შედარებით ძირითადად ფტალატების უფრო მაღალ კონცენტრაციას შეიცავენ მათი მაღალი მჟავიანობიდან და ფორმულიდან გამომდინარე (H. Fang et al., 2017).

რძის პროდუქტები და ხორცის ნაწარმი ასევე მგრძნობიარეა ფტალატებით დაბინძურების მიმართ, ვინაიდან მათ გააჩნია ცხიმის შედარებით მაღალი შემცველობა და წარმოების პროცესში ხდება მუდმივი კონტაქტი პლასტიკის სხვადასხვა მასალასთან. ფტალატების მაღალი კონცენტრაცია ასევე გამოვლენილია არაერთ ხორცპროდუქტში, სადაც ადგილი აქვს DEHP და DBP ყველაზე ინტენსიურ მიგრაციას (Jarošová & Bogdanovičová, 2016). ფტალატების მიგრაცია შესაძლოა განხორციელდეს რძის მილების, ტრანსპორტირების, პასტერიზაციის და შეფუთვის პროცესებში ძირითადად პლასტმასის მილებიდან, რძის ტუმბოებიდან და შესანახი ჭურჭლიდან. რძესა და სხვა რძის პროდუქტებში ფტალატების ტიპებიდან ყველაზე ხშირად ხვდება DEHP (M. Kim et al., 2009). გარდა ამისა, ცხიმის სრული შემცველობის რძის პროდუქტები, მათ შორის ყველი და ნაღები, ძირითადად შეიცავენ ფტალატების უფრო მაღალ კონცენტრაციას ცხიმის დაბალი შემცველობის პროდუქტებთან შედარებით, რაც კვლავ ასახავს ძლიერ კორელაციას ცხიმის შემცველობასა და ფტალატების აკუმულირებას შორის (Fierens et al., 2013).

ფტალატის ესთერები შესაძლოა ასევე აკუმულირდეს მცენარეებში, ხილსა და ბოსტნეულში დაბინძურებული ნიადაგიდან, წყლიდან, ჰაერიდან და სასოფლო-სამეურნეო დანიშნულების პლასტიკიდან. მიუხედავად შედარებით დაბალი კონცენტრაციისა, ხილ-ბოსტნეულში აკუმულირებული ფტალატები ემატება სხვა დიეტურ ზემოქმედებას და ზრდის მიღებული ფტალატების დღიურ დონეს (J. Sun et al., 2015).

ზემოთჩამოთვლილი პროდუქტების გარდა, ფტალატები მიგრირებს და გარკვეულ წილად აკუმულირდება ნებისმიერ პროდუქტში, რომელიც პლასტიკთან შედის კონტაქტში წარმოების ან მოხმარების პროცესის ნებისმიერ ეტაპზე. ინდივიდუალური ფტალატის ყოველდღიური დიეტური მოხმარება ხშირად დასაშვებ დღიურ დოზას არ სცდება, თუმცა ფტალატების ფართო გავრცელება საკვების სხვადასხვა კატეგორიაში მიუთითებს დიეტური ზემოქმედების უწყვეტი მონიტორინგის და რისკის შეფასების აუცილებლობაზე (Benjamin et al., 2017). დამატებით გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ ფტალატების დიეტური ზემოქმედება მათი დაბინძურების ერთადერთ წყაროს არ წარმოადგენს და ადამიანის ორგანიზმში აღნიშნული პლასტიფიკატორის მიგრაცია ასობით სხვადასხვა წყაროდან ყოველდღიურად ხორციელდება.

1.1.3 მსოფლიო და საქართველოს რეგულაციები

მსოფლიო მასშტაბით ფტალატების რეგულაცია არ ხორციელდება ერთიანი, უნივერსალური სტანდარტით. ევროკავშირის და აშშ-ს კანონმდებლობით გარკვეული ფტალატების გამოყენება მკაცრად იზღუდება (მაგ., DEHP, DBP, BBP, DIBP) ისეთი პროდუქტების წარმოებაში, როგორიცაა ბავშვების სათამაშოები, ბავშვთა მოვლის პროდუქტები და კოსმეტიკა. მსოფლიოს სხვა რეგიონებს (ჩინეთი, კანადა, ავსტრალია და ა.შ.) აქვთ მსგავსი შეზღუდვები, თუმცა ხშირად სხვადასხვა ვარიაციებით და ჩავარდნებით, კერძოდ საკვებთან კონტაქტის მასალასა და სამედიცინო აღჭურვილობის სექციებში (Monti et al., 2022).

ევროკავშირის კანონმდებლობით, ქიმიური ნაერთების რეგულაცია კოორდინირდება ქიმიური ნაერთების ევროპული სააგენტოს (ECHA) მიერ, რომელიც დაარსდა 2007 წელს (ECHA, 2025). ძირითადი საკანონმდებლო სისტემა არის REACH რეგულაცია (Regulation (EC) #1907/2006), რომელიც შემოვიდა ძალაში 2007 წელს და კონსოლიდირდა 2025 წლის სექტემბერში (European Commission, 2025). REACH-ის მოთხოვნების მიხედვით მწარმოებლები და იმპორტიორები ვალდებული არიან

ბაზარზე განთავსებამდე მიაწოდონ სააგენტოს ინფორმაცია ქიმიური ნაერთების თვისებების, გამოყენების და საფრთხეების შესახებ. ეს მოიცავს მონაცემებს წარმოების მოცულობის, ფიზიკო-ქიმიური მახასიათებლების, ტოქსიკოლოგიური და ეკოტოქსიკოლოგიური ეფექტების შესახებ.

REACH რეგულაციის მიხედვით, ნაერთები, რომელთაც ადამიანის ჯანმრთელობაზე ან გარემოზე სერიოზული ეფექტი გააჩნია, შესაძლოა იდენტიფიცირდნენ, როგორც ძალიან მაღალი შემწვითების მქონე სუბსტანციები (SVHC). ასეთი ტიპის სუბსტანციები ჩამოთვლილია ამ რეგულაციის XIV დანართში და გრძელვადიანი გამოყენების ნებართვისთვის მოითხოვს ევროკომისიის REACH ავტორიზაციას. რამდენიმე ფტალატი, მათ შორის ის ფტალატები, რომლებიც ცნობილია რეპროდუქციული ტოქსიკურობით ან ენდოკრინული სისტემის დამრღვევი თვისებებით, ჩართულია აღნიშნულ კატეგორიაში. ECHA ასევე მოიცავს კითხვის ნიშნის ქვეშ მქონე ნაერთების სიებს თუ არსებობს ან გამოვლინდება საკმარისი სამეცნიერო მტკიცებულებები, გარკვეული ნაერთები შესაძლოა იდენტიფიცირდეს, როგორც SVHC (ECHA, 2024).

კლასიფიკაციის, ეტიკეტირების და შეფუთვის (CLP) რეგულაცია (EC) #1272/2008 ავსებს REACH რეგულაციას ევროკავშირში ქიმიური ნაერთების კლასიფიკაციის და ეტიკეტირების გლობალურად ჰარმონიულ სისტემასთან (GHS) შეთავსებით. CLP მიხედვით ქიმიური ნაერთები შესაძლოა კლასიფიცირდეს, როგორც კანცეროგენული, მუტაგენური და რეპროდუქციისთვის ტოქსიკური (CMR), კატეგორიებით 1A, 1B, და 2; საფრთხის სხვადასხვა დონის შესაბამისად. რამდენიმე რეგულირებადი ფტალატი შედის ამ სახიფათო ნაერთების კატეგორიებში. ფტალატების შეფასების და რეგულაციის დამატებითი კანონმდებლობა მოიცავს წინასწარ ინფორმირებული თანხმობის (PIC) რეგულაციას, რომელიც აკონტროლებს აკრძალული ან შეზღუდული ნაერთების კონტროლს; ასევე სასმელი წყლის დირექტივას, რომლის მიხედვითაც დგინდება და რეგულირდება ადამიანის მიღებისთვის განკუთვნილი წყალთან კონტაქტში მყოფი ნაერთების უსაფრთხოების მოთხოვნები (European Commission, 2025).

საკვებთან და დიეტურ ზემოქმედებასთან ასოცირებული რისკის შეფასება რეგულირდება ევროპული საკვების უსაფრთხოების მმართველობის მიერ (EFSA). EFSA და ECHA თანამშრომლობენ ფორმალური შეთანხმების საფუძველზე ნაერთების რისკის შეფასების მუდმივობის უზრუნველსაყოფად.

კოსმეტიკის განყოფილებაში, CosIng მონაცემთა ბაზა აწვდის ინფორმაციას კოსმეტიკური ინგრედიენტების, მათ შორის შეზღუდვების და უსაფრთხოების შეფასებების შესახებ. კონტროლი ხორციელდება რეგულაციის (EC) #1223/2009 მიერ, რაც უზრუნველყოფს მომხმარებლის უსაფრთხოებას და რეგულატორულ შესრულებადობას (European Commission, 2025b). ამგვარად:

- DBP, DiBP, BBP, DEHP - ევროკავშირში ოფიციალურად აღიარებულია, როგორც SVHC და ჩართულია ავტორიზაციის სიაში მათი დამტკიცებული რეპროდუქციული ტოქსიკურობიდან და ენდოკრინული სისტემის დამრღვევი აქტივობებიდან გამომდინარე;
- DMOEP, DPeP, DiPeP, DHxP და DHNUP- ჩართულია ავტორიზაციის სიაში მათი რეპროდუქციული ტოქსიკურობიდან გამომდინარე;
- DCHP არის ჩართული SVHC ავტორიზაციის კანდიდატების სიაში რეპროდუქციული ტოქსიკურობიდან და ზოგიერთი ენდოკრინული სისტემის დამრღვევიდან გამომდინარე;
- DMP, DEP, DPrP, DHpP, DPHP, DnOP, DiNP, DiDP, DINCH, DEHTP - არიან რევიზიის ქვეშ და ავტორიზაციის სიაში ჩართულები არ არიან (European Commission, 2025).

ამერიკის შეერთებულ შტატებში ფტალატების რეგულაცია პროდუქტ-სპეციფიურია და ეხება რამდენიმე ფედერალურ სააგენტოს. მომხმარებლის პროდუქტების უსაფრთხოების კომისია (CPSC) აწესებს შეზღუდვებს ფტალატების საბავშვო სათამაშოებში და ბავშვთა მოვლის პროდუქტებში, რომლებიც განკუთვნილია 12 წლამდე

ბავშვებისთვის. რამდენიმე ფტალატის გამოყენება აკრძალულია 0.1%-ზე მაღალი კონცენტრაციით ფართოდ გავრცელებულ პლასტიკის პროდუქტებში (CPSC, 2025).

ფტალატები, რომლებიც გამოიყენება საკვებთან კონტაქტის მქონე მასალაში რეგულირდება აშშ-ს სურსათის და წამლის მარეგულირებელი სააგენტოს მიერ (FDA). 2022 წელს FDA-მ გააუქმა ფტალატების გარკვეული რაოდენობის ავტორიზაცია, რომელიც ადრე დაშვებული იყო საკვებთან კონტაქტისთვის გამოსაყენებლად. ფტალატების შეზღუდული რაოდენობა სპეციფიური გამოყენებისთვის ავტორიზებული რჩება და უსაფრთხოების განხილვის მიმდინარე საკითხია. FDA ასევე იძლევა რეკომენდაციას ფარმაცევტულ პრეპარატებში ფტალატების დამხმარე ნივთიერებების სახით გამოყენების შეზღუდვის შესახებ. ფედერალურ დონეზე არ არსებობს ფტალატების კოსმეტიკაში გამოყენების ზოგადი აკრძალვა, თუმცა აუცილებელია ინგრედიენტების ეტიკეტირება (FDA, 2024).

ფტალატების გარემოს და პროფესიული ზემოქმედება აშშ-ში რეგულირდება გარემოსდაცვით სააგენტოს (EPA) და პროფესიული დაცვისა და ჯანმრთელობის ადმინისტრაციის (OSHA) მიერ. EPA ახდენს ფტალატების რამდენიმე ტიპთან ასოცირებულ რისკების შეფასებას და აცხადებს რეგულატორულ მოქმედებას კონკრეტული დანიშნულებით გამოყენების გასაკონტროლებლად (EPA, 2025). OSHA საზღვრავს ზემოქმედების დასაშვებ ლიმიტებს სამუშაო გარემოში. OSHA ასევე ზღუდავს სამუშაო ადგილზე გარკვეული ფტალატების კონცენტრაციას, მაგალითად, დიეთილ ფტალატის (DEP) მაქსიმალური კონცენტრაცია არის 5 მგ/მ³. დამატებით, აშშ-ს რამდენიმე შტატში არსებობს უფრო მკაცრი რეგულაციები, მათ შორის აკრძალვები და მოთხოვნები ფტალატების სამომხმარებლო პროდუქტებში და საკვების შეფუთვების გამოყენებასთან დაკავშირებით (EPA, 2025b).

ევროკავშირის და ამერიკის შეერთებული შტატების გარდა, ბევრ ქვეყანას აქვს შეზღუდვები სათამაშოებში, საკვებთან კონტაქტის მქონე პროდუქციაში და სხვა სამომხმარებლო პროდუქტებში ფტალატების გამოყენების შესახებ. რეგულაციური მიდგომა ისეთ რეგიონებში, როგორიცაა აღმოსავლეთი აზია, შედარებით მეტად

შეესაბამება საერთაშორისო რეკომენდაციებს ისეთი ორგანიზაციებისგან, როგორიცაა მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაცია (WHO) და ეკონომიკური კოოპერაცია და განვითარება (OECD), კერძოდ, საფრთხის იდენტიფიკაციის და რისკის შეფასების მიმართულებით (Palandri et al., 2026).

საქართველოში არსებობს საკანონმდებლო დოკუმენტაცია სახიფათო ქიმიური ნაერთების შესახებ, რომელიც მოიცავს ნაერთების კონტროლს და შეზღუდვას. კერძოდ, „კანონი გარემოს დაცვის შესახებ“, რომლის ფარგლებშიც რეგულირდება გარემოს დაცვის პრინციპები, ჯანსაღი გარემოს უფლებები და ქვეყნის პასუხისმგებლობა მოახდინოს დამაბინძურებლების კონტროლი. კანონმდებლობაში მითითებულია გარემოსდაცვითი რეგულაცია, მათ შორის ქიმიური დაბინძურების შესახებ, თუმცა ინდივიდუალურად რეგულირებადი ნაერთები მითითებული არ არის (საქართველოს საკანონმდებლო მაცნე, 2018). შედეგად, ქიმიურ ნივთიერებებთან დაკავშირებით ცალკე საკანონმდებლო აქტი მიღებული არ არის და გლობალური რეგულაციების მიუხედავად, ფტალატების შეზღუდვა ან აკრძალვა საქართველოს მიერ არ ხორციელდება საკანონმდებლო დონეზე.

მიუხედავად იმისა, რომ საკანონმდებლო რეგულაციები განსხვავდება მსოფლიოს სხვადასხვა ქვეყანაში, ფტალატების შეზღუდვა ძირითადად ფოკუსირდება სახიფათო ნაერთებზე დაფუძნებულ რეგულაციაზე, რისკ ჯგუფების დაცვაზე და ზემოქმედების შემცირებაზე. მიუხედავად იმისა, რომ ინდივიდუალური ფტალატების მმართველი მარეგულირებელი ჩარჩოები სხვადასხვა რეგიონებში კარგად არის ჩამოყალიბებული და მუდმივად ნახლდება, არსებული რეგულაციური მიდგომები არ არის საკმარისი ადამიანზე ზემოქმედების შემცირებასა და პრევენციისთვის. როგორც ზემოთ აღინიშნა, ფტალატები ფართოდ გვხვდება სხვადასხვა საკვებში, სამომხმარებლო პროდუქტებში და გარემოში. ხოლო ფტალატების და მათი მეტაბოლიტების მომატებული კონცენტრაციები მუდმივად ფიქსირდება ადამიანის ბიოლოგიურ ნიმუშებში, როგორიცაა შარდი, დედის რძე, სისხლის შრატის და ა.შ. აღნიშნული მონაცემები მიუთითებს, რომ ცალკეული ნაერთის რეგულაცია არ ასახავს კუმულაციურ ზემოქმედებას, ნაერთების კომბინირებულ ეფექტებს და დაბინძურების არაპირდაპირი გზით გავლენას.

1.1.4 DEHP ფტალატი

დი-2-ეთილჰექსილ ფტალატი (DEHP) არის ფტალატების კლასის ყველაზე ფართოდ გავრცელებული და გამოყენებადი წევრი. პლასტიკში მას ძირითადად იყენებენ პოლიმერების პლასტიფიკატორის სახით, რომ პლასტიკი უფრო მოქნილი და ელასტიური იყოს. DEHP ასევე ეწოდება ბის(2-ეთილჰექსილ) ფტალატი ან დიოქტილ ფტალატი (DOP). ეს უფერო, ბლანტი, თითქმის უსუნო და ლიპოფილური სითხე წყალთან შედარებით უფრო ხსნადია ისეთ მასალებში, როგორიცაა საღებავის გამხსნელები, ბენზინი და ზეთები (P.-C. Huang et al., 2008). ის მარტივად აქროლადი არ არის და წარმოების წყაროსთან ახლოსაც ჰაერში დაბალი კონცენტრაციით გვხვდება. წელიწადში მსოფლიო მასშტაბით 2 მილიონ ტონაზე მეტი DEHP იწარმოება (Shelby, 2006).

DEHP შედგება რვა ნახშირბადიანი ესთერული ჯგუფის წყვილებისგან, რომლებიც უკავშირდება ბენზენ-დიკარბოქსილის მჟავას მოლეკულური წონით (MW) 390.56 გ-მოლ⁻¹ და ქიმიური ფორმულით $C_{24}H_{38}O_4$. DEHP გამოიყენება პლასტიფიკატორის სახით ბევრ პროდუქტში, განსაკუთრებით ისეთ სამედიცინო აღჭურვილობაში, როგორიც არის ინტრავენური (IV) გადასხმის სისტემები, ნაზოგასტრალური ზონდები, ჭიპლარის კათეტერები, სისხლის მიმღები პარკები და ტრანსფუზიის მილები, პარენტერალური კვების პარკები და პერიტონეალური დიალიზის პარკები (Den Braver-Sewradj et al., 2020). გარდა ამისა, აღნიშნული პლასტიფიკატორი ინტენსიურად გამოიყენება საკვებთან კონტაქტის მქონე პროდუქტებში, როგორიცაა საკვების შეფუთვა, კონტეინერები, შესაფუთი ცელოფნები, სასმელის და სოუსების ბოთლები, ბოთლების თავსახურები, საკვების წარმოების დანადგარები და ა.შ. (EFSA, 2005). DEHP ფტალატი ასევე გამოიყენება სხვა სამომხმარებლო პროდუქტებში, როგორიცაა სათამაშოები და ახალშობილებისთვის განკუთვნილი პროდუქცია (Earls et al., 2003), სამშენებლო და ავეჯის მასალები, მატრასები, კედლის საფარი, იატაკის საფარი; ასევე კოსმეტიკა და პირადი მოვლის

პროდუქტები არომატის და სტაბილობის შესანარჩუნებლად (Koniecki et al., 2011). DEHP ჭარბი გამოყენებიდან გამომდინარე, ის შესაძლოა აღმოჩნდეს ჰაერში, წყალსა და ნიადაგში. DEHP შესაძლოა დაუკავშირდეს მტვრის ნაწილაკებს ჰაერში და აკუმულირდეს ზედაპირებზე; ის ასევე ძლიერ კავშირს ქმნის ნიადაგთან და ძალიან ნელა იშლება მიწისქვეშა წყლებში (Roslev et al., 1998).

გარემოში მისი სიუხვიდან გამომდინარე, DEHP იწვევს შეშფოთებას ადამიანების პოპულაციაზე მისი მუდმივ და მზარდ ზემოქმედებასთან დაკავშირებით. როდესაც DEHP ხვდება სხეულში, ის მეტაბოლიზდება განსხვავებულ ნაერთად. DEHP-ს ძირითად მონოესთერულ მეტაბოლიტებს მიეკუთვნება დი-ნ-ოქტილ ფტალატი (DnOP), ბენზილ ბუთილ ფტალატი (BBzP), და დიეთილ ფტალატი (DEP) (Koch et al., 2003). DEHP მეორადი დაჟანგვის მეტაბოლიტებია მონო-(2-ეთილ-5-ჰიდროქსიჰექსილ) ფტალატი (MEHP), მონო-(2-ეთილ-5-ოქსოჰექსილ) ფტალატი (5-oxo-MEHP), მონო-(2-ეთილ-5-კარბოქსილპენტილ) ფტალატი (5cx-MEPP) და მონო-(2-კარბოქსილმეთილ-ჰექსილ) ფტალატი (2cx-MMHP) (Koch et al., 2006). ადამიანის CYP2C9(*)1 და CYP2C19 წარმოადგენენ CYP ფერმენტების ძირითად იზოფორმებს, რომლებიც წარმოქმნიან 5OH-MEHP და 5-oxo-MEHP მეტაბოლიტებს, ხოლო მხოლოდ ადამიანის CYP2C9(*)1 და 2C9(*)2 შეუძლიათ წარმოქმნან 5cx-MEPP MEHP-დან (K. Choi et al., 2012a).

ეპიდემიოლოგიური კვლევების შედეგად ნანახია, რომ DEHP შესაძლოა მაღალი კონცენტრაციით (≥ 300 მკგ/კგ) აღმოჩნდეს სხვადასხვა პროდუქტში, როგორცაა ხორცი და ცხიმებით მდიდარი პროდუქტები, მაგალითად ცხიმები და რძის პროდუქტები (Serrano et al., 2014). ჩატარებული კვლევების თანახმად ზოგიერთ შემთხვევაში პურიდან, როგორც ნუტრიენტების მნიშვნელოვანი წყაროდან, ფტალატების ზემოქმედება ზრდასრულების ზოგად პოპულაციაში შესაძლოა აღწევდეს საერთო ზემოქმედების 31.4%-ს (Sioen et al., 2012). გარემოს დაცვის სააგენტოს (EPA) მონაცემებით ამ ნაერთის რეფერენტული დოზა 20 მკგ/კგ/დღეში ჰეპატომეგალიის რისკს წარმოქმნის, და ევროპული საკვების უსაფრთხოების სამმართველოს (EFSA) ანგარიშის მიხედვით, 50 მკგ/კგ/დღეში დოზამ შესაძლოა სათესლე ჯირკვლის ტოქსიკურობა გამოიწვიოს (Serrano et al., 2014).

არსებული ინფორმაცია ფტალატებთან დაკავშირებით ხაზს უსვამს ამ ნაერთების საყურადღებო მნიშვნელობას როგორც მარეგულირებელი ინსტიტუციების, ისევე საზოგადოებრივი ჯანდაცვის თვალსაზრისით. შეზღუდვების და ნაერთ-სპეციფიური კონტროლის მიუხედავად, ფტალატები ფართოდ არის გავრცელებული საკვებში, სამომხმარებლო პროდუქტებში, სამედიცინო აღჭურვილობაში და გარემოში, რაც ადამიანზე მუდმივ ზემოქმედებას ახდენს. არსებობს უფრო მაღალი რისკის მქონე გარკვეული ჯგუფები, თუმცა ზემოქმედება არ შემოიფარგლება კონკრეტული პოპულაციებით ან სიცოცხლის პერიოდებით და მუდმივად ვლინდება ყოველდღიური კონტაქტის პირობებში.

საერთო ჯამში, DEHP-ის სიუხვე ადამიანის ყოველდღიურ ცხოვრებაში განპირობებულია მათი ფართო გამოყენებით და მობილობით მასალებსა და გარემოებში. აღნიშნული კიდევ უფრო აძლიერებს ქიმიური უსაფრთხოების შეფასების საჭიროებას არამხოლოდ ინდივიდუალური ტიპის ან ნაერთის მიხედვით, არამედ კომბინირებული ზემოქმედების შესწავლით.

DEHP ფტალატის გამოყენების ფართო სპექტრიდან, სამომხმარებლო პროდუქტებიდან მისი უწყვეტი გამოყოფიდან და ადამიანის ბიომონიტორინგის კვლევების შედეგად მეტაბოლიტების მუდმივი გამოვლენიდან გამომდინარე, იზრდება შეშფოთება ადამიანის ჯანმრთელობაზე ფტალატის პოტენციურ ზემოქმედებაზე.

1.2: ფტალატების ზემოქმედება ჯანმრთელობაზე და ნეიროტოქსიკურობა

1.2.1 ფტალატების ზოგადი ეფექტები ჯანმრთელობაზე

ისტორიულად, ფტალატებთან დაკავშირებული ჯანმრთელობაზე ზეგავლენის შესწავლა და შეშფოთება დაფუძნებული იყო მყარ ტოქსიკოლოგიურ მტკიცებულებებზე, რომ მათ გააჩნია მამრების რეპროდუქციული სისტემის განვითარებაზე უარყოფითი, ანტიანდროგენული ეფექტები (US Consumer Product Safety Commision, 2014). ფტალატები

ცნობილია ენდოკრინული სისტემის დამრღვევი ნაერთების სახით, რაც გულისხმობს, რომ მათ აქვთ უნარი ჩაერიონ ორგანიზმის ჰორმონალურ სისტემებში, რაც ჯანმრთელობის პრობლემების მთელ კასკადს იწვევს (Engel et al., 2021; Rowdhwal & Chen, 2018; Wang & Qian, 2021). ფტალატების არსებობა ადამიანების ორგანიზმში ხშირია და გარდაუვალია, რადგან ზოგიერთი პოპულაცია ერთდროულად მრავალი ორთო-ფტალატის ზემოქმედებას ექვემდებარება (Engel et al., 2021). ფტალატების ზემოქმედება ასოცირებულია უარყოფითი შედეგების ფართო სპექტრთან.

მრღნელებზე ჩატარებული კვლევების შედეგად ნანახია, რომ ფტალატებს გააჩნია მწვავე ტოქსიკურობის დაბალი დონე საშუალო ლეთალური დოზით (LD₅₀) 1-30 გ/კგ სხეულის წონაზე. მათი ტოქსიკურობის ძირითადი სამიზნეებია ღვიძლი, თირკმელი, თიროიდული ჯირკვლის ქსოვილი და სათესლე ჯირკვალი (Heudorf et al., 2007). გარკვეული ფტალატებისთვის არასასურველი გვერდითი ეფექტების არგამოვლენის მაქსიმალური დონე (NOAEL) ადამიანებში არის 4.8 მგ/კგ სხეულის წონაზე/დღეში და ტოლერანტული დღიური მიღება (TDI) წარმოადგენს 48 მგ/კგ სხეულის წონაზე (Lyche et al., 2009). კვლევების შედეგად გამოვლინდა, რომ დაბალი მოლეკულური წონის ფტალატებს, როგორცაა DEP, შეუძლიათ მწვავედ გააღიზიანონ კანი, თვალის გუგა და ორალური ან ნაზალური ლორწოვანი მემბრანა (Mikula et al., 2005). ფტალატების ზემოქმედება ადამიანებზე ცვალებადია სხვადასხვა ფაქტორის გათვალისწინებით, გენთა ექსპრესიიდან ფიზიოლოგიურ ცვლილებებამდე. მაღალ მოლეკულური ფტალატების ზემოქმედება შესაძლოა იწვევდეს ცვლილებებს გენების მეთილირებაში, რაც უშუალო კავშირშია ანდროგენულ პასუხთან, ესტროგენულ პასუხთან, ცილების სეკრეციასთან და სპერმატოგენეზთან (C.-H. Chen et al., 2018; Tindula et al., 2018). ადამიანზე ჩატარებული ეპიდემიოლოგიური კვლევების შედეგად ნანახია მკვეთრი კავშირი ფტალატების ზემოქმედებასა და რეპროდუქციულ სისტემაზე უარყოფით შედეგებს შორის როგორც მამაკაცებისთვის, ასევე ქალებისთვის (Y. Wang et al., 2019c). ყველა გამოყენებულ ფტალატს შორის DEHP ყველაზე ხშირად და ინტენსიურად შეისწავლებოდა და საკვებში ყველაზე მაღალი კონცენტრაციით იყო აღმოჩენილი, გარდა საქონლის ხორცისა, სადაც ყველაზე მაღალი კონცენტრაციით დი-ნ-ოქტილ ფტალატი

(DnOP) იყო წარმოდგენილი (Schecter et al., 2013). არსებობს მტკიცებულებები, რომ DEHP მჭიდროდ არის დაკავშირებული ინსულინის რეზისტენტობასთან, სისტოლურ ჰიპერტონიასთან, რეპროდუქციული სისტემის პრობლემებთან, მათ შორის ნაადრევ მენოპაუზასთან (Grindler et al., 2018). გარდა ამისა ნანახია, რომ ფტალატების ზემოქმედება უფრო ძლიერია ქალებზე (მაგ. კოსმეტიკური საშუალებები). სისტემატური კვლევა მიუთითებს იმაზე, რომ ფტალატების მეტაბოლიტები MBzP და MiBP კავშირშია მდედრებში სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეს განვითარებასთან (G. Liu et al., 2021). ნაერთის რისკის შეფასება მოიცავს ზემოქმედების რეალური დონესა და ზემოქმედების მისაღებ დონეს შორის (ძირითადად TDI მაჩვენებელი) შედარებას. თუმცა ფტალატები წარმოადგენენ ნაერთების ჯგუფს, სადაც TDI ინდივიდუალურად განსხვავდება, ხოლო მეტაბოლიტები და მათი ზემოქმედება ადამიანის ორგანიზმზე - მსგავსია. ამგვარად, ფტალატების ზემოქმედების რისკის განსასაზღვრად მიზანშეწონილია მათი კრებსითი ეფექტის შეფასება. ერთ-ერთი კვლევის ფარგლებში განხორციელდა ხუთი ყველაზე გავრცელებული ფტალატის - DEHP, DBP, BBP, DINP და DIDPA - ზემოქმედების რისკის შეფასება. შედეგად დადგინდა, რომ DEHP და DBP ფტალატების საერთო საფრთხის ინდექსის ყველაზე დიდ წილს შეადგენენ. ამასთანავე, NHANES მონაცემების მიხედვით მსოფლიო მასშტაბით ორსული ქალების დაახლოებით 10%-ზე მეტი ფტალატები უარყოფით ზეგავლენას ახდენენ (Søeborg et al., 2012).

მიუხედავად იმისა, რომ ფტალატები ხშირად არ ასოცირდება ადამიანის ორგანიზმში სიმსივნის გამოწვევასთან, მათი ზოგიერთი ტიპი მიეკუთვნება ცნობილ კანცეროგენებს. 2019 წელს ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ფტალატების ზოგიერთი ტიპის მაღალი დონით ზემოქმედება ასოცირებულია ესტროგენ რეცეპტორზე პოზიტიური სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის მომატებულ დონესთან (Ahern et al., 2019).

2022 წელს გამოქვეყნდა კვლევა, სადაც გამოვლინდა, რომ დაბადებიდან 19 წლამდე ფტალატების მაღალი კონცენტრაციით ზემოქმედება ზრდის ბავშვობაში ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების ალბათობას (Ahern et al., 2022). სხვა კვლევების ფარგლებში გამოვლინდა, რომ ფტალატების ზემოქმედება ორსულობის პერიოდში დაკავშირებულია უარყოფით ეფექტებთან ახალშობილებში. მაგალითად, 2014 წელს ჩატარებული კვლევის

შედეგად დადგინდა, რომ 482 ქალიდან ისინი, ვის შარდში ფტალატების მეტაბოლიტების უფრო მაღალი დონე იყო, ვადამდელი მშობიარობის უფრო მაღალი რისკის ქვეშ იყვნენ (Ferguson et al., 2014). ორსულობის მესამე ტრიმესტრში ფტალატების მომატებული დონე ასევე დაკავშირებულია გონებრივი და ფსიქომოტორული ინდექსების დაბალ მაჩვენებლებთან დაბადებიდან 6 თვის ასაკში (Kim et al., 2011). ასევე დადგინდა, რომ ფტალატების ზემოქმედებას შესაძლოა ჯანმრთელობაზე დედებისთვისაც უარყოფითი ეფექტი გააჩნდეს. 2021 წელს ჩატარებული კვლევის თანახმად ფტალატების მომატებული დონე ორსულობის პერიოდში დაკავშირებულია პროგესტერონის მომატებულ დონესთან, რაც თავის მხრივ ასოცირებულია მშობიარობის შემდგომი დეპრესიის განვითარების მაღალ რისკთან (Jacobson et al., 2021).

ბავშვებზე გავლენის თვალსაზრისით, ფტალატების ტოქსიკურობის შემსწავლელი ეპიდემიოლოგიური კვლევები ფოკუსირდება ორსულობის შედეგებზე, სქესობრივ განვითარებაზე, სპერმის ხარისხზე, ნაადრევ სქესობრივ მომწიფებაზე, თიროიდულ ფუნქციაზე და ნეიროგანვითარებაზე. კვლევების შედეგად გამოვლინდა, რომ ფტალატების ზემოქმედება უარყოფით გავლენას ახდენს რეპროდუქციული ჰორმონების დონეზე და თიროიდული სისტემის ფუნქციონირებაზე (Jurewicz & Hanke, 2011). შეცვლილი თიროიდული ფუნქცია თავის მხრივ ასოცირებულია ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნის განვითარებასთან (Alsen et al., 2021). ერთ-ერთი კვლევის ფარგლებში დადგინდა, რომ ფტალატების ზემოქმედება დაკავშირებულია არგინინის და პროლინის დარღვეულ მეტაბოლიზმთან, რაც იწვევს ჭარბ წონას და სიმსუქნეს სკოლის ასაკის ბავშვებში (Xia et al., 2018). შობადობის 20 წლიანმა კოჰორტულმა კვლევამ გამოავლინა, რომ ფტალატების პრენატალური ზემოქმედება არის უარყოფით კავშირში სიმაღლესთან და წონასთან ჩვილობის პერიოდში და დადებითად არის ასოცირებული სიმაღლესთან ბავშვობის ასაკში (Berman et al., 2021). გარდა ამისა, გარკვეული ფტალატების ზემოქმედება, კერძოდ DEHP და BBzP, კავშირშია ბავშვებში ისეთი ალერგიული დაავადებების განვითარებასთან, როგორიცაა ასთმა და ეგზემა (J. M. Braun et al., 2013). ზემოთაღნიშნული მონაცემები მიუთითებს იმაზე, რომ ფტალატების ზემოქმედება ჩვილობის და ბავშვთა ასაკში წარმოადგენს საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის

მნიშვნელოვან პრობლემას, განსაკუთრებით როდესაც ზემოქმედება ხდება ემბრიონალური განვითარების კრიტიკულ პერიოდებში.

1.2.2 ფტალატების ნეიროტოქსიკურობა

უკანასკნელ დეკადებში სულ უფრო მზარდია მტკიცებულებები ფტალატების პრენატალური ზემოქმედების და ნაშიერების ნეიროგანვითარებას შორის უარყოფითი კორელაციის შესახებ (Q. Zhang et al., 2019). ადამიანებზე მიღებული მონაცემების სისტემატიური მიმოხილვის შედეგად დადგინდა, რომ DEHP, DBP DEP და BBzP პრენატალური ზემოქმედება უარყოფით გავლენას ახდენს კოგნიტურ და ფსიქომოტორულ განვითარებაზე, შიდა და გარე სტიმულზე საპასუხო ქცევებზე, ყურადღებაზე, სქესზე დამოკიდებულ ქცევაზე თამაშის დროს, სოციალური რეაგირების უნარზე, ვიზუალურ და სივრცით უნარებზე (Q. Zhang et al., 2019). 2019 წლის მონაცემებით გამოქვეყნდა 30 ეპიდემიოლოგიურ კვლევაზე მეტი, სადაც შეფასდა ფტალატების პრენატალური ზემოქმედება ვალიდური ბიომარკერების გამოყენებით (Bornehag et al., 2018b; Hyland et al., 2019; Jankowska et al., 2019b; Percy et al., 2016b; Qian et al., 2019b; Shin et al., 2018; Q. Zhang et al., 2019) ან მოხდა ფტალატების პრენატალური ზემოქმედების შეფასება გარემოში (Hyland et al., 2019; Shin et al., 2018) შეკრებილი 11 სხვადასხვა ქვეყნიდან ან ტერიტორიიდან მსოფლიო მასშტაბით. დაკვირვება ხორციელდებოდა ნეონატალური ქცევის ცვლილებაზე ან ჩვილების ვიზუალურ რეკოგნიციულ მეხსიერებაზე, კოგნიტურ განვითარებაზე, ქცევაზე, აღმასრულებელი ფუნქციების სწორ შესრულებაზე, ორმხვრივ სოციალურ ქცევაზე; ასევე განვითარების დარღვევების სიმპტომებზე ან კლინიკურ დიაგნოზებზე, მათ შორის აუტიზმზე და ADHD.

არსებული კვლევების უმეტესობა მიუთითებს ასოციაციაზე ისეთ ქცევით ცვლილებებთან, რომლებიც დამახასიათებელია ADHD დროს (მათ შორის ჰიპერაქტიურობა, აგრესია/დაუმორჩილებლობა და ემოციური რეაგირება) (Q. Zhang et

al., 2019), აღმასრულებელი ფუნქციის დეფიციტებთან (Engel et al., 2010; Factor-Litvak et al., 2014a) ან ADHD კლინიკურ დიაგნოზთან (Engel et al., 2018a). მაგალითად, კოჰორტული კვლევის ფარგლებში შეფასდა ორსულობის მეორე ტრიმესტრში შარდში არსებული ფტალატების კონცენტრაცია. დადგინდა, რომ იმ დედების შვილები, რომელთაც პრენატალური ზემოქმედების შედეგად DEHP მეტაბოლიტების ყველაზე მაღალი დონე აღმოუჩნდათ, ADHD დიაგნოზის დასმის თითქმის 3ჯერ უფრო მაღალი რისკის ქვეშ იყვნენ, ფტალატების დაბალი კონცენტრაციის მქონე დედების შვილებთან შედარებით (Engel et al., 2018a).

ფტალატები, კერძოდ DBP-ის და DEHP-ის მეტაბოლიტები, ასევე ასოცირებულია სხვა ქცევით პრობლემებთან, მათ შორის იმ პოპულაციებშიც, სადაც კლინიკურად დიაგნოზირებული დარღვევები ნაკლებად ფიქსირდება. აღნიშნული კორელაციები გამოვლინდა ქცევის შეფასების ვალიდური სკალების გამოყენებით. მაგალითად, ტაივანში ჩატარებული კვლევის ფარგლებში დადგინდა რომ, რაც უფრო მაღალია DnBP და DEHP მეტაბოლიტების კონცენტრაცია შარდში ორსულობის მესამე ტრიმესტრში, მით უფრო მაღალია ასოციაცია მომატებულ გარე სტიმულის საპასუხო ქცევასთან, მათ შორისაა დანაშაულებრივი და აგრესიული ქცევა 8 წლის ბავშვებში (Lien et al., 2015). მსგავსად, აშშ-ში ორსულობის მულტიცენტრების კოჰორტიდან მოპოვებული მონაცემების გამოყენებით დადგინდა, რომ ორსულობის მესამე ტრიმესტრის შარდში DiBP მეტაბოლიტების მაღალი კონცენტრაცია კავშირშია უყურადღებობის, დაუმორჩილებლობის, აგრესიის მომატებულ დონესთან ბავშვებში (Kobrosly et al., 2014). DEHP და BBzP მეტაბოლიტები ასევე კავშირშია ქცევით ცვლილებებთან, რომლებიც გარკვეულ წილად სქეს-სპეციფიურია. ერთ-ერთი კვლევის ფარგლებში გამოვლინდა ასოციაცია აღნიშნული ფტალატების პრენატალური ზემოქმედებასა და ჰიპერაქტიურობის, ყურადღების პრობლემების და მომატებული შფოთვის შორის 16 წლის ასაკში (Hyland et al., 2019).

შემფასებელზე დაფუძნებული და შესრულებაზე დაფუძნებული ტესტების ანალიზის მიხედვით, ფტალატები ასევე ასოცირებულია ბავშვების აღმასრულებელი ფუნქციების ცვლილებებთან. აღმასრულებელი ფუნქციები არის მაღალმოწესრიგებული კოგნიტური

პროცესები, რომლებიც პასუხისმგებელია მიზანმიმართულ ქცევებზე, ინფორმაციის მიღება/გადამუშავებაზე და სტანდარტულად დარღვეულია ADHD მქონე ბავშვებში. მაგალითად, პრენატალური DBP მეტაბოლიტები ასოცირებულია შესუსტებულ მუშა მეხსიერებასთან და IQ სწორხაზოვან შემცირებასთან ბავშვებში (Engel et al., 2018a; Factor-Litvak et al., 2014b).

მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ არსებული ლიტერატურა სრულად თანმიმდევრული არ არის, განსაკუთრებით კი ეპიდემიოლოგიურ კვლევები, რომლებიც ფოკუსირებულია კოგნიტურ განვითარებაზე ახალშობილობის და ადრეული ბავშვობის პერიოდში. აღნიშნული კვლევების ფარგლებში ხშირია თანხვედრების ნაკლებობა სპეციფიური მეტაბოლიტების ჩართულობასთან, სქეს-სპეციფიურობასთან ან ასოციაციის ტიპთან დაკავშირებით. ნეიროქცევიტი კვლევების ფარგლებშიც, ასოციაცია ყოველთვის ნაწილობრივ არ არის (J. M. Braun et al., 2014; Gascon et al., 2015; Hyland et al., 2019; Shin et al., 2018), ან ზოგიერთ შემთხვევაში ასოციაციები ნაწილობრივ ძირითადად ინტერნალურ დომენებში (Philippat et al., 2017; Whyatt et al., 2012). კვლევებში ნაწილობრივ განსხვავებების და თანხვედრის ნაკლებობის მიზეზი ნაწილობრივ შესაძლოა კვლევის დიზაინის განსხვავებულობა იყოს, მათ შორის ბავშვების ასაკი ტესტირების დროს, გესტაციური ასაკი შარდის ნიმუშების აღებისას და ნეიროგანვითარებითი შედეგების საზომი ტესტები ან ხელსაწყოები. დამატებით, ფტალატებსა და ქცევაზე ჩატარებულ კვლევებში ფტალატების მეტაბოლიტები ძირითადად დაჯგუფებულია დაბალი და მაღალი მოლეკულური წონის მქონე ჯგუფებად. აქედან გამომდინარე რთულია ცალკეულ ფტალატებზე ჩატარებული კვლევების შედეგების შედარება ფტალატების კომბინირებული ზემოქმედების შედეგებთან (Engel et al., 2021).

აღნიშნული განსხვავებების მიუხედავად, არსებული ეპიდემიოლოგიური კვლევების შედეგების მოცულობა წარმოადგენს მდგრად მტკიცებულებას, რომ ფტალატების გარკვეული ტიპები ასოცირებულია შეცვლილ ნეიროგანვითარებასთან . ინტერპრეტაციისთვის დამატებითი მტკიცებულება წარმოადგენილი იქნა CPSC ქრონიკული საფრთხის საკონსულტაციო პანელის მიერ, რომლის თანახმად ნეიროგანვითარების ტესტის დაბალი ქულები ხშირად კორელაციაშია დედის შარდში

DEHP, DBP და DEP მეტაბოლიტების მომატებულ კონცენტრაციებთან (CPSC, 2014). არსებული ეპიდემიოლოგიური კვლევების სისტემური მიმოხილვის შედეგად ასევე ვლინდება, რომ DEP, BBzP, DEHP და DBP პრენატალური ზემოქმედება ასოცირდება კოგნიტურ და ქცევით დარღვევებთან ბავშვებში, მათ შორის შემცირებულ IQ და ყურადღების პრობლემებთან, ჰიპერაქტიურობასთან და დაქვეითებულ სოციალურ კომუნიკაციებთან (Ejaredar et al., 2015).

მიუხედავად იმისა, რომ ეპიდემიოლოგიური კვლევები იძლევა მნიშვნელოვან მტკიცებულებებს ფტალატების ზემოქმედების და ჯანმრთელობის უარყოფითი ეფექტების კორელაციის შესახებ, ისინი შეზღუდულია მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის დადგენის და ძირითადი მოქმედი ბიოლოგიური მექანიზმების განსაზღვრის თვალსაზრისით. ისეთი ფაქტორები, როგორიცაა ზემოქმედების არაზუსტი შეფასება, განსხვავებული კვლევის დიზაინი, თანხვედრის ნაკლებობა და ა.შ., ზღუდავს დასკვნების სიზუსტეს, რომელიც ადამიანის მონაცემებზე დაკვირვებით იქნა მიღებული. შესაბამისად, ეპიდემიოლოგიურ კვლევებთან პარალელურად აუცილებელია ცხოველურ მოდელზე დაყრდნობილი ექსპერიმენტული კვლევების განხილვა.

გესტაციურ ან პოსტნატალური განვითარების ადრეულ ასაკში მყოფ ცხოველურ მოდელზე ჩატარებული კვლევები, მეტწილად ეპიდემიოლოგიური კვლევების დაკვირვებებთან თანხვედრაშია. ყველაზე ხშირად იდენტიფიცირებული ეფექტები მოიცავს ჰიპერაქტიურობას, შფოთვის და დეპრესიულ ქცევას, კოგნიტურ დარღვევებს, მათ შორის გავლენას დასწავლასა და მეხსიერებაზე (Gore et al., 2019). ფტალატების მიერ ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ღერძის ორგანიზაციის და ფუნქციის დარღვევა დაკავშირებულია ნაყოფში ტესტოსტერონის გამოყოფის ინჰიბირებასთან (Gore et al., 2019). ასევე ნანახია, რომ ადამიანის ექსპოზიციასთან შესაბამისი ფტალატების მიქსის პერინატალური ზემოქმედების შედეგად ვირთავები ავლენდნენ შემცირებულ კოგნიტურ ფლექსიბელურობას, რაც კორელაციაშია სინაფსურ ცვლილებებთან პრეფრონტალურ ქერქში (Kougias et al., 2018). ზემოქმედების დიაპაზონის მგრძნობიარე მონაკვეთები მოიცავს პრე- და პოსტნატალურ ცხოვრებას მოზარდობამდე (Kougias et al., 2018), მათ შორის სქესობრივი მომწიფების პერიოდს (Holahan et al., 2018; R. Wang, Xu, &

Zhu, 2016; R. Wang, Xu, Weng, et al., 2016) და, შესაძლოა, ზრდასრულ ასაკსაც (Min et al., 2014; Wallen, 2005a), რაც აიხსნება იმით, რომ კომპლექსური სტრუქტურები, როგორიცაა პრეფრონტალური ქერქი, ჰიპოკამპი და ნათხემი განვითარების მნიშვნელოვან ეტაპებს ზრდასრულობაშიც გადიან.

ეპიდემიოლოგიური კვლევების შედეგებთან თანხვედრაშია ასევე მონაცემები, რომ ცხოველური მოდელის გამოყენებით მიღებული შედეგები ხშირად სქეს-სპეციფიურია. ცნობილია, რომ ფტალატების ბევრი ტიპი ანტიანდროგენულია (CPSC, 2014), თუმცა *in vitro* კვლევებში ასევე ნანახია ანტიესტროგენული ეფექტებიც (Czernych et al., 2017). ბევრ კვლევაში ნანახი ნეიროქცევით შედეგებზე სქესის მიხედვით ფტალატების განსხვავებული ეფექტების მიზეზი შესაძლოა იყოს ნაყოფში ტესტოსტერონის დარღვეული გამოყოფა. მრღნელებისგან განსხვავებით, რომელთა განვითარებად თავის ტვინში ტესტოსტერონი არომატიზირდება ესტროგენად და შემდგომ მოქმედებს ესტროგენის რეცეპტორების მეშვეობით მამრების თავის ტვინის მასკულინიზაციისთვის, მამრობითი სქესის ადამიანის თავის ტვინში, ტესტოსტერონი მოქმედებს ანდროგენის რეცეპტორების მეშვეობით (Wallen, 2005b). შესაბამისად, სქეს-სპეციფიური ეფექტების ფენომენი შესაძლოა შენარჩუნდეს სხვადასხვა სახეობებში, თუმცა სპეციფიური ეფექტები კონკრეტული სახეობის სქესის მიხედვით შესაძლოა ცვალებადი იყოს სტეროიდული ჰორმონების ფუნქციების ტაქსონომიური განსხვავებებიდან გამომდინარე. ფტალატების ზემოქმედების შედეგად ასევე შესაძლოა განვითარებად თავის ტვინში მოდულირდებოდეს არომატაზას აქტივობა, რაც იწვევს ჩარევას ესტროგენის სინთეზში (Andrade et al., 2006a; Bonefeld-Jørgensen et al., 2007). ზემოთაღნიშნული ხაზს უსვამს ამ ფაქტზე ყურადღების გამახვილების საჭიროებას, რადგან ესტროგენი თამაშობს კრიტიკულ როლს თავის ტვინის პლასტიურობაში და განვითარებისთვის დამახასიათებელი დამუშავების სხვა პროცესებში (McCARTHY, 2008), ასევე ზრდადია მტკიცებულება, რომ ესტროგენის სინთეზი შესაძლოა იყოს ექსტრაგონადული, მათ შორის ტვინშიც (Dietel et al., 2018).

ჰიპოკამპი და, შესაბამისად ნეირონული პლასტიურობის მნიშვნელოვანი ასპექტები, კოგნიტური ფლექსიბელობა, შფოთვითი ქცევა, დასწავლა და მეხსიერება, მოიაზრება

განსაკუთრებით მგრძნობიარედ ფტალატების ზემოქმედების მიმართ. მაგალითად, პრენატალური ზემოქმედების ქვეშ მყოფი მამრი მღრღნელები ავლენენ ჰიპოკამპში ოქსიდაციურ სტრესს, ნეირონების რაოდენობის კლებადობას და ნეიროანთებით რეაქციებს ზრდასრულობის ასაკში. დამატებითად, პერინატალური ზემოქმედების პირობებში აღინიშნებოდა მომატებული შფოთვისითი ქცევა და რეკოგნიციული მეხსიერების დარღვევა. (Barakat et al., 2018). გარდა ამისა, ლაქტაციის პერიოდში ზემოქმედება იწვევს ჰიპოკამპის დენდრიტული სტრუქტურის ცვლილებებს, განსაკუთრებით CA1 პირამიდულ ნეირონებში (You et al., 2018).

1.2.3 DEHP ფტალატის ეფექტები ჯანმრთელობაზე

1.2.3.1 DEHP ფტალატი და ენდოკრინული სისტემის ტოქსიურობა

გამოყენების სიხშირის და გავრცელების მიხედვით ფტალატებს შორის ლიდერობს DEHP. მისი ფართოდ გავრცელებული ზემოქმედებისა და ჯანმრთელობაზე ძლიერი ეფექტიდან გამომდინარე, DEHP ერთ ერთ ყველაზე ინტენსიურად შესწავლილ ნაერთად იქცა.

DEHP ყველაზე კარგად ცნობილია, როგორც ენდოკრინული ფუნქციის დამრღვევი ნაერთი(ED). ენდოკრინული დამრღვევი არის ეგზოგენური სუბსტანცია ან ნარევი, რომელიც ცვლის ენდოკრინული სისტემის ფუნქციას და მუდმივად იწვევს ჯანმრთელობაზე უარყოფით ეფექტს დაუზიანებელ ორგანიზმში, მის შთამომავლობასა ან (სუბ)პოპულაციებში (Nohynek et al., 2013). მუცლადყოფნის პერიოდში DEHP-ის ზემოქმედების შედეგად მცირდება მინერალოკორტიკოიდის რეცეპტორის (MR) ექსპრესია ზრდასრულ ვირთაგვებში, რის შედეგადაც ირღვევა ალდოსტერონით გაშუალებული ანდროგენის სინთეზი და დიდი ალბათობით მცირდება ტესტოსტერონის სინთეზიც (Martinez-Arguelles et al., 2009). აღნიშნული მექანიზმის ამოქმედების შედეგად, 100, 300 და 750 მგ/კგ/დღეში დოზებით DEHP პრენატალურად ზემოქმედებამ მამრ ვირთაგვებში გამოიწვია ალდოსტერონის და ტესტოსტერონის დონის დაახლოებით

50%-ით შემცირება, მაშინ, როდესაც კორტიკოსტერონის კონცენტრაციები შეუცვლელი დარჩა (Martinez-Arguelles et al., 2011). ყველაზე მაღალი დოზით ზემოქმედების შედეგად ზემოთჩამოთვლილ ჰორმონალურ ცვლილებებს თან ახლდა თირკმელზედა ჯირკვლის შემცირებული წონა, რაც სავარაუდოდ გამოწვეული იყო ანგიოტენზინ II რეცეპტორის შემცირებული ექსპრესიით ადრენალურ ქსოვილში (Martinez-Arguelles et al., 2011).

DEHP 1.50 ppm კონცენტრაციით ასევე აძლიერებს ესტროგენულ აქტივობას *in vitro* და *in vivo*, რაც მიგვითითებს ესტროგენის რეცეპტორის ტრანსაქტივაციაზე (X. Chen et al., 2014). ორსულ თაგვებში DEHP ზემოქმედება იწვევს სტეროიდოგენური მწვავე რეგულატორული ცილის (StAR) დაუნრეგულაციას, რომლის შედეგადაც ვითარდება სტეროიდოგენეზის სუპრესია. გარდა ამისა, ნაყოფის სათესლე ჯირკვალში DEHP ამცირებს ძირითადი სტეროიდოგენური ფერმენტების ექსპრესიას ნაყოფზე პირდაპირი ზემოქმედების გზით ან დედის ორგანიზმიდან არაპირდაპირი მექანიზმით (Kariyazono et al., 2015).

დი(2-ეთილჰექსილ) ფტალატის ზემოქმედება ასევე იწვევს დარღვევებს თიროიდის სტრუქტურასა და ფუნქციაში. ვირთაგვებში DEHP ამცირებს შრატში თიროქსინის (T4) დონეს ტრიოდოთიონინზე (T3) გავლენის გარეშე (Hinton et al., 1986), ასევე იწვევს მუდმივ ჰისტოპათოლოგიურ ცვლილებებს თიროიდულ ჯირკვალში, მათ შორის ლიზოსომების პროლიფერაციას, გოლჯის აპარატის ჰიპერტროფიას და მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის დილაციას (Price et al., 1988). ადამიანებში DEHP მეტაბოლიტები, როგორიცაა MEHP, ასოცირებულია თავისუფალი T4 შეცვლილ დონესთან ზრდასრულ მამაკაცებში (Meeker et al., 2007). საპირისპიროდ, PVC (პოლივინილქლორიდი) სისხლის პარკებიდან გამოყოფილი DEHP-ის შესაბამისი დოზების ინტრავენური ადმინისტრირების შედეგად ვირთაგვებში გაიზარდა მოცირკულირე T3 და T4 დონე (Gayathri et al., 2004), რაც სახეობა- და დოზა-დამოკიდებულ ეფექტებს ასახავს.

ადამიანის თიროიდული უჯრედების *in vitro* კვლევების შედეგად ნანახია, რომ DEHP მეტაბოლიზდება MEHP-ად და DEHP (10 μ M) ან MEHP (100 μ M), რომელთა ზემოქმედება

ასტიმულირებს თიროგლობულინის და cAMP სეკრეციას, როდესაც თიროიდ-სპეციფიური გენთა ექსპრესია ძირითადად უცვლელი რჩება (Hansen et al., 2016).

DEHP ტოქსიკურობის მექანიზმი შესაძლოა მოიცავდეს თიროიდის ჰორმონების აქტივობის შემცირებას (T3, T4, TRH) განსხვავებული სასიგნალო გზების აქტივაციით და ჰეპატური ფერმენტების მოდულაციით (Ye et al., 2017). გარდა ამისა, ბავშვებში MEHP ზემოქმედება კორელაციაშია ბაზალურ მეტაბოლიზმის მომატებულ ინდექსთან (BMI) და წელის გაზრდილ გარშემოწერილობასთან, როდესაც MEHHP და MEOHP ავლენს ასაკზე დამოკიდებულ ასოციაციას 8-11 წლის ბავშვებში (H. Wang et al., 2013). მსგავსად, NHANES მონაცემები ავლენს დადებით კორელაციას MEHHP, MEOHP, წელის გარშემოწერილობას და BMI შორის მამაკაცებში (Hatch et al., 2008).

საბოლოოდ, ენდოკრინულ სისტემაში DEHP მოქმედებს, როგორც ენდოკრინული სტატუსის დამრღვევი რეპროდუქციული, თიროიდული და მეტაბოლური ღერძების საშუალებით, რაც ვლინდება დოზაზე, დროზე და სახეობაზე დამოკიდებული ეფექტებით.

1.2.3.2 DEHP ფტალატი და სათესლე ჯირკვლის ტოქსიკურობა

ენდოკრინული სისტემის გარდა, DEHP-ის ორალური ზემოქმედება საშუალოდან მაღალ დოზამდე იწვევს სათესლე ჯირკვლის გამოხატულ ტოქსიკურობას მღრღნელებში. ტოქსიკურობის ძირითადი მექანიზმი წარმოადგენს მამრების სქესობრივი განვითარების დარღვევას, რომელიც ვლინდება შემცირებული ტესტოსტერონის სინთეზით და დაქვეითებული სპერმატოგენეზით (David, 2006). გონადოტოქსიკური ზემოქმედება ასოცირებულია ნაშიერების შემცირებულ რაოდენობასთან, სათესლე ჯირკვლის ატროფიასთან, ეპიდიდიმისში სპერმის სიმკვრივის და სიცოცხლისუნარიანობის შემცირებასთან და სპერმის მომატებულ ანომალიებთან (D. K. Agarwal et al., 1986). DEHP-ზე დოზა-დამოკიდებული პასუხი სქესობრივი მომწიფების პერიოდში არამონოტონური არ არის: ზოგადად დაბალი დოზით ზემოქმედებამ შესაძლოა დააჩქაროს სქესობრივი

მომწიფება. თუმცა, დაბალი დოზებით ზემოქმედების (10 ან 100 მგ/კგ/დღეში) ან მაღალი დოზებით ზემოქმედების შედეგად (300 და 900 მგ DEHP/კგ/დღეში) სქესობრივი მომწიფების ასაკი არ შემცირდა და ტესტოსტერონის დონე არ გაიზარდა (Noriega et al., 2009).

თუთიის ჰომეოსტაზი კრიტიკულია სპერმატოგენეზისთვის და სპერმის სიცოცხლისუნარიანობისთვის, სათესლე ჯირკვლის DEHP-ით გამოწვეული ტოქსიკურობა, თავის მხრივ, მოიცავს თუთიის ბალანსის დარღვევას (Yamaguchi et al., 2009). DEHP გონადოტოქსიკური კონცენტრაციები შესაძლოა იწვევდეს სათესლე მილაკების ატროფიას, სპერმის შემცირებულ სიცოცხლისუნარიანობას და სპერმის სტრუქტურულ ანომალიებს სპერმატიდებიდან თუთიის სწრაფი კლებადობის ხარჯზე (D. K. Agarwal et al., 1986). ≥ 500 მგ/კგ დოზებით DEHP თრგუნავს დნმ რეპლიკაციას, ააქტივებს დნმ დაზიანებაზე რეაგირებას და იწვევს მიტოქონდრიულ დისფუნქციას, ოქსიდაციურ სტრესს და ჩანასახოვანი უჯრედების აპოპტოზს. ეს ყოველივე იწვევს სათესლე ჯირკვლებში ატფ-ის შემცირებულ დონეს და სპერმის დარღვეულ სიცოცხლისუნარიანობას (X. Li et al., 2014).

DEHP-ის მეტაბოლიტის MEHP მწვავე ზემოქმედება იწვევს ჩანასახოვანი უჯრედების სწრაფ განცალკევებას ვირთაგვებში (Dalgaard et al., 2001), როდესაც ქრონიკული და სუბქრონიკული ზემოქმედება იწვევს სათესლე ჯირკვლის დოზადამოკიდებულ ატროფიას და დეგენერაციას მამრ ვირთაგვებსა და თაგვებში მინიმალური გამოვლენილი ეფექტით მდედრებში (IARC, 1989). თაგვებში, DEHP-ის *in vivo* ზემოქმედება ამცირებს ფერტილობის უნარს, თრგუნავს ემბრიონულ განვითარებას და ზრდის სათესლე ჯირკვლის მუტაგენეზის რისკს, რასაც თან ახლავს სპერმის რაოდენობის შემცირება მრავალი თაობის მანძილზე (Doyle et al., 2013).

ექსპერიმენტულ მონაცემებთან თანხვედრაშია ადამიანზე ჩატარებული კვლევებიც, რომლის მიხედვითაც DEHP-ის ზემოქმედება ორსულობის პირველ ტრიმესტრში ასოცირებულია შემცირებულ ანოგენიტალურ მანძილთან (AGD) და მომატებულ გენიტალურ ანომალიებთან მამრობითი სქესის ახალშობილებში (Swan et al., 2015).

1.2.3.3 DEHP ფტალატის ზემოქმედება საკვერცხეებზე

მიუხედავად იმისა, რომ DEHP ტოქსიკურობის შესწავლაზე ფოკუსირებული კვლევების უმეტესობა მიუთითებს აღნიშნული პლასტიფიკატორის სქეს-სპეციფიურობაზე და არაერთი კვლევის შედეგად ზემოქმედების ეფექტები შეფასებულია მამრობით სქესში, ასევე ნაჩვენებია DEHP-ის ასოციაცია საკვერცხის ტოქსიკურობასთან. DEHP ცვლის საკვერცხის ფუნქციას ძირითადად მისი აქტიური მეტაბოლიტის MEHP მეშვეობით, რითაც ხელს უწყობს ფოლიკულოგენეზის დაქვეითებას და სტეროიდული ჰორმონების შეცვლილ წარმოებას (Hannon et al., 2015). ექსპერიმენტული კვლევების ფარგლებში ნაჩვენებია, რომ DEHP ამცირებს ესტრადიოლის (E2) დონეს არომატაზას ექსპრესიის დაუნრეგულაციის გზით, რის შედეგადაც აზიანებს ფოლიკულების ზრდას და საკვერცხის სტეროიდოგენეზს (Kalo et al., 2015). დამატებითად, DEHP აძლიერებს ფოლიკულურ ატრეზიას პრო- და ანტი-აპოპტოზური გზების დისრეგულაციის მეშვეობით და ოქსიდაციური სტრესის გამოწვევით, რაც ამცირებს კვერცხუჯრედების რეზერვს და რეპროდუქციულ ტევადობას (A. Agarwal et al., 2005; Hannon et al., 2015; W. Wang et al., 2012).

DEHP *in vivo* ზემოქმედება 20 მკგ/კგ/დღეში - 750 მკგ/კგ/დღეში დოზით ცვლის ესტრუსის ციკლურობას და აჩქარებს პირველადი ფოლიკულების რეკრუტირებას, რაც შესაძლოა იწვევდეს პირველადი ფოლიკულების ამოწურვას. ეს ეფექტები ასოცირებულია საკვერცხეში გენტა ექსპრესიის დისრეგულაციასთან და ნაადრევ ფოლიკულოგენეზთან. მიღებული შედეგები მიუთითებს იმაზე, რომ DEHP დაბალი დოზაც კი შესაძლოა არღვევდეს საკვერცხეების ნორმალურ ფუნქციონირებას (Hannon et al., 2014). ამასთან, ნეონატალურ პერიოდში თაგვების საკვერცხეების *in vitro* კვლევების ფარგლებში ნაჩვენებია, რომ DEHP მეტაბოლიზმის შედეგად მიღებული MEHP ამცირებს სტეროიდოგენული ფერმენტების ექსპრესიას, აქვეითებს ანდროგენის და ესტროგენის დონეს და იწვევს ფოლიკულის ნაადრევ რეკრუტირებას (Hannon et al., 2015). DEHP-ის და

MEHP-ის ზემოქმედება ასევე აზიანებს კვერცხუჯრედის ხარისხს და მეოტურ მომწიფებას *in vivo*, სავარაუდოდ კვერცხუჯრედის განვითარებისთვის აუცილებელ გენთა ექსპრესიის ცვლილების და ნაადრევი ფოლიკულოგენეზის გზით, რაც DEHP-ის მიერ გამოწვეული ფერტილობის შემცირების მიზეზს წარმოადგენს (Forouzan Absalan et al., 2016).

საკვერცხეებზე ეფექტის გარდა, გამოვლინდა ფტალატების ზემოქმედების კავშირი ენდომეტრიოზის განვითარებასთან. ენდომეტრიოზი წარმოადგენს გავრცელებულ გინეკოლოგიურ დარღვევას, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ენდომეტრიული ქსოვილის ექტოპიური ზრდა, და ეს პათოლოგია ვლინდება რეპროდუქციულ ასაკში მყოფი ქალების 10%-ში (Moradi et al., 2014). ეპიდემიოლოგიური კვლევების თანახმად DEHP და MEHP დონე მომატებულია ენდომეტრიოზის მქონე ქალებში, რაც ხაზს უსვამს ფტალატების ზემოქმედების როლს ენდომეტრიოზის პათოგენეზში (Cobellis, 2003; S. H. Kim et al., 2011).

1.2.3.4 DEHP ფტალატი და ნეფროტოქსიკურობა

ექსპერიმენტული კვლევები ცხადყოფს, რომ DEHP იწვევს ნეფროტოქსიკურობას მღრღნელებში, განსაკუთრებით მამრებში, სადაც ქრონიკული ზემოქმედება ამწვავებს პროგრესიულ ნეფროპათიას და ამცირებს თირკმლის წონას (David, 2000). DEHP ქვექრონიკულ/ქრონიკულ ეფექტებს ნაწილობრივად აშუალებს PPAR α აქტივაცია და პეროქსისომას პროლიფერაცია თირკმელების მილაკებში (Ward et al., 1998). DEHP მაღალი დოზებით (12 500 ppm) ზემოქმედების შედეგად ასევე ვირთაგვების ასაკის-, ხაზის- და სახეობის- სპეციფიურად მწვავდება თირკმელების დაზიანება, მათ შორის კაპილარული მინერალიზაცია, ტუბულარული პიგმენტაცია და ქრონიკული პროგრესული ნეფროპათია (David, 2000). თუმცა, 500 მგ/კგ/დღეში დოზით 14 დღის მანძილზე DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მამრ მაკაკებში თირკმელების ტოქსიკურობა

არ გამოვლინდა, რაც შესაძლოა სახეობა-სპეციფიურ მგრძნობელობაზე მიუთითებდეს (Pugh, 2000).

მღრღნელებში DEHP მაღალი კონცენტრაციით აკუმულირება ასოცირდება ფოკალური კისტების ფორმირებასთან და თირკმელის დაქვეითებულ ფუნქციასთან, რაც მტკიცდება კრეატინინის შემცირებული კლირენსით (Crocker et al., 1988). კლინიკურად, პაციენტები, რომლებიც გადიან გრძელვადიან ჰემოდიალიზს ხანგრძლივად ექვემდებარებიან DEHP ზემოქმედებას, რომელიც ჟონავს პლასტიკის მილებიდან. დიალიზის პაციენტების პლაზმაში ნანახია DEHP მნიშვნელოვანი რაოდენობით აკუმულაცია და შეკავება, სადაც ამ ნაერთის საერთო რაოდენობა მერყეობდა 3.6 – 59.6 მგ-მდე (Faouzi et al., 1999).

1.2.3.5 DEHP და ჰეპატოტოქსიკურობა

DEHP-ის ქრონიკული ორალური ზემოქმედება მღრღნელებში იწვევს ჰეპატომეგალიას, რომელიც განპირობებულია ჰეპატოუჯრედული ჰიპერტროფიით და ჰიპერპლაზიით, თანმხლები ცვლილებებით ლიპიდურ ცვლაში, გლიკოგენის დაქვეითებით და ლიპოფუსცინის აკუმულაციით (MITCHELL, 1985). ეს ჰეპატური ეფექტები დიდწილად დაკავშირებულია PPAR α აქტივაციასთან, პეროქსისომას პროლიფერაციასთან, ოქსიდაციურ სტრესთან, შეცვლილ ლიპიდურ მეტაბოლიზმთან, მომატებულ უჯრედულ პროლიფერაციასთან და დათრგუნულ აპოპტოზთან (Rusyn et al., 2006; W. Zhang et al., 2017). გარკვეული კვლევების ფარგლებში ასევე ნანახია DEHP-ით გამოწვეული ჰეპატოკარცინოგენეზი, რომლის მთავარ მამოძრავებელ მექანიზმად მოიაზრება დნმ-ის მდგრადი ჟანგვითი დაზიანება და შემცირებული აპოპტოზი (Klaunig et al., 2003).

ცხოველურ მოდელზე დაყრდნობით, კიბოს შემსწავლელმა საერთაშორისო სააგენტომ (IARC) განსაზღვრა DEHP, როგორც 2B ჯგუფის კანცეროგენი (H.-Y. Kim, 2016).

ღვიძლის სიმსივნეს განვითარების მექანიზმი მოიცავს DEHP მეტაბოლიტების ბიოაქტივაციას, რაც შემდგომ მონაწილეობს ქრონიკული ოქსიდაციური სტრესის განვითარებაში, ორგანოების გაჯირჯებაში, მუდმივ ჰეპატომეგალიაში და პრენეოპლასტიური დაზიანებების და სიმსივნური ზრდის პროგრესულ ფორმირებაში (Rusyn & Corton, 2012). გარდა ამისა, DEHP ასევე იწვევს სელენის ნაკლებობას, რაც შემდგომ არღვევს ღვიძლის რედოქს ბალანსს და ააქტივებს განსხვავებულ აპოპტოზურ გზებს (Erkekoglu et al., 2014; Ha et al., 2016). აღსანიშნავია, რომ დღესდღეობით არ არსებობს ეპიდემიოლოგიური კვლევა, რომელიც ადამიანებში პირდაპირ აკავშირებს DEHP-ის ზემოქმედებას ღვიძლის სიმსივნესთან.

1.2.3.6 DEHP და კარდიოტოქსიკურობა

DEHP შესაძლოა ასევე აკუმულირდეს კარდიალურ ქსოვილში, განსაკუთრებით სამედიცინო აღჭურვილობასთან კონტაქტის პირობებში. მაგალითად, კათეტერიზაციის და ტრანსფუზიის შემდგომ ახალშობილების გულის ქსოვილში ნანახია DEHP-ის მომატებული დონე (Hillman et al., 1975). DEHP-ის ზემოქმედება განვითარების პერიოდში კავშირშია გულის ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის დარღვევასთან, რაც იწვევს გლუკოზის შემცირებულ დაჟანგვას, ცხიმოვანი მჟავების მომატებულ უტილიზაციას და მიტოქონდრიულ რემოდელირებას (Mangala Priya et al., 2014). ეს მეტაბოლური ძვრები წინ უსწრებს გულის იშემიურ დაზიანებას და ფუნქციურ დარღვევებს (Posnack et al., 2012).

ფუნქციურად, DEHP აზიანებს გულის ელექტრულ და მექანიკურ აქტივობას გამტარობის სიჩქარის შემცირების გზით, ამავდროულად ირღვევა სინქრონული გულისცემა, მცირდება გულისცემა და სისხლის წნევა (Gillum et al., 2009). ეს ეფექტები დაკავშირებულია კარდიომიოციტებში კალციუმის რეგულაციასთან (Posnack et al., 2015a). DEHP და მისი მეტაბოლიტი MEHP ავლენენ უარყოფით ქრონოტროპულ და იონოტროპულ ეფექტებს, მათ შორის შემცირებულ სპონტანურ გულისცემას და

გახანგრძლივებულ PR და QT ინტერვალებს ექსპერიმენტულ მოდელებში და ადამიანის ღეროვანი უჯრედებიდან მიღებულ კარდიომიოციტებში (Posnack et al., 2015a).

ერთობლივად ეს შედეგები მიგვითითებს იმაზე, რომ DEHP ახდენს მრავალ სისტემურ ტოქსიკურობას, რომელიც გავლენას ახდენს თირკმელებზე, ღვიძლის და გულსისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციაზე და ა.შ., მეტწილად ოქსიდაციური სტრესის, მეტაბოლური რეპროგრამირების და ენდოკრინულ სისტემასთან დაკავშირებული მექანიზმების მეშვეობით. ამავდროულად, DEHP ეფექტები არის მკაფიოდ დოზა-, სახეობა- და ზემოქმედების კონტექსტ- დამოკიდებული.

1.2.4 DEHP ფტალატის ეფექტი ნეიროტოქსიკურობაზე

ბოლო წლებში სულ უფრო მეტი მტკიცებულება გროვდება დი-(2-ეთილჰექსილ) ფტალატის ნეიროტოქსიკური ეფექტების შესახებ. მისი ლიპოფილური ბუნებიდან გამომდინარე, DEHP მარტივად გადის ბიოლოგიურ ბარიერებს, მათ შორის პლაცენტარულ და ჰემატოენცეფალურ ბარიერებს, რაც შემდგომ უზრუნველყოფს მის პირდაპირ ზემოქმედებას განვითარებად და მომწიფებულ ნერვულ სისტემაზე (Y. Xu et al., 2007). DEHP და მისი ბიოაქტიური მეტაბოლიტები, განსაკუთრებით მონო-(2-ეთილჰექსილ) ფტალატი (MEHP), აკუმულირდება ნერვულ ქსოვილებში და აღმოჩენილია ნაყოფის სხვადასხვა ქსოვილებში, მათ შორის თავის ტვინში. აქედან გამომდინარე, ნავარაუდევია, რომ პლასტიფიკატორი ახდენს ჩარევას თავის ტვინის განვითარებისთვის და შენარჩუნებისთვის კრიტიკულ პროცესებში (Lin et al., 2015a).

განვითარებადი თავის ტვინი განსაკუთრებით მგრძნობიარეა DEHP ზემოქმედების მიმართ, რადგან ამ ნაერთს გააჩნია ძლიერი ზეგავლენა ლიპიდების რეგულირებად მეტაბოლიზმზე, სტეროიდული ჰორმონების სიგნალზე, რედოქს ბალანსზე და ნეიროტროპულ ფაქტორებზე. აღნიშნული პროცესების დარღვევა განვითარების მგრძნობიარე ფაზების დროს შესაძლოა ავითარებდეს გრძელვადიან სტრუქტურულ და ფუნქციონალურ პათოლოგიურ ცვლილებას (C. Smith et al., 2015). განსხვავებული

ეპიდემიოლოგიური და ექსპერიმენტული კვლევები ამყარებენ კონცეფციას, რომ DEHP-ის ზემოქმედება თავის ტვინის ადრეული განვითარების პერიოდში შესაძლოა იწვევდეს გრძელვადიან ცვლილებებს თავის ტვინის სტრუქტურაში, ფუნქციასა და ქცევაში, რომელთა ეფექტებიც ვრცელდება ზრდასრულობაშიც და, ზოგიერთ შემთხვევაში, გადადის შთამომავლობაზე (J. Bai et al., 2025).

ლიპიდური მეტაბოლიზმი თამაშობს ცენტრალურ როლს ნეირონების დიფერენციაციაში, მემბრანის მთლიანობის შენარჩუნებაში, სინაფტოგენეზსა და მიელინიზაციაში. ექსპერიმენტული კვლევების ფარგლებში ნანახია, რომ DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედება იწვევს მნიშვნელოვან ცვლილებებს თავის ტვინის ლიპიდურ ჰომეოსტაზში (Y. Xu et al., 2008a). მღრღნელების მოდელზე ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგად, DEHP პრენატალური ზემოქმედება მაღალი დოზებით (1500 მგ/კგ/დღეში) იწვევს თვალსაჩინო ცვლილებებს ნაყოფის თავის ტვინის ლიპიდურ პროფილში, მათ შორის იმ ფოსფოლიპიდების და სფინგოლიპიდების შემცირებას, რომლებიც აუცილებელია სინაფსური მემბრანის ფორმირებასა და მიელინიზაციისთვის. ამ ლიპიდურ ცვლილებებს თან ახლდა თავის ტვინის ანორმალური ზრდა და ნეიროდეგენერაციული ცვლილებების მიმართ მომატებული მგრძნობელობა სიცოცხლის სხვადასხვა ეტაპებზე (Y. Xu et al., 2007).

ფტალატების ნეიროტოქსიკურობის შესწავლისას დადგინდა, რომ განვითარებად ეტაპებზე DEHP ზემოქმედების შედეგად ყველაზე ხშირად ზიანდება ჰიპოკამპი, რის გამოც ის განიხილება, როგორც ტვინის პირველადი დაზიანების სამიზნე სტრუქტურა (Barakat et al., 2018). მღრღნელებზე ჩატარებული მრავალი კვლევის ფარგლებში ნანახია, რომ DEHP-ის გესტაციური ან ადრეული პოსტნატალური ზემოქმედება იწვევს ჰიპოკამპის შეცვლილ მორფოლოგიას, დენდრიტული სტრუქტურის კომპლექსურობის დაქვეითებას და სინაფსური პლასტიურობის დარღვევას (C. Smith et al., 2015; Tanida et al., 2009). აღნიშნული სტრუქტურული ცვლილებების პარალელურად გამოვლინდა დეფიციტი ჰიპოკამპ-დამოკიდებული დასწავლის და მეხსიერების ამოცანების შესრულებაში, რაც ასევე მოიცავს სივრცითი დასწავლის და რეკოგნიციული მეხსიერების დარღვევებს (Lin et al., 2015b; X. Xu et al., 2015a).

მაგალითად, DEHP პრენატალური ზემოქმედება ვირთაგვებში თრგუნავს ლაბირინთზე-დაფუძნებული სივრცითი მეხსიერების და ახალი ობიექტის ამოცნობის ტესტების შესრულებადობას. აღნიშნული კი მიუთითებს ჰიპოკამპის ფუნქციის გრძელვადიან დარღვევაზე (Carbone et al., 2013; Dai et al., 2015). იქიდან გამომდინარე, რომ ეს ეფექტები ხშირად გრძელდება ზრდასრულობაშიც, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ პლასტიფიკატორის ზემოქმედება სიცოცხლის ადრეულ ეტაპებზე იწვევს მდგრად სტრუქტურულ ცვლილებებს ჰიპოკამპში.

ნეიროტროპული ფაქტორების დარღვევა წარმოადგენს სხვა მნიშვნელოვან მექანიზმს, რომელიც აკავშირებს DEHP ზემოქმედებას გრძელვადიან ნეიროქცევით დეფიციტებთან. კერძოდ, მამრ ვირთაგვებზე განვითარებად პერიოდში დაბალი დოზებით ზემოქმედების (10 მგ/კგ) შედეგად ნანახია თავის ტვინის ნეიროტროპული ფაქტორის (BDNF) ექსპრესიის დაქვეითება ჰიპოკამპის დორსალურ კომისურში (C. A. Smith & Holahan, 2014). იმის გათვალისწინებით, რომ BDNF გააჩნია ცენტრალური როლი სინაფსურ პლასტიურობაში, დასწავლაში და მეხსიერებაში, აღნიშნული მონაცემები ხაზს უსვამს DEHP ზემოქმედების მექანიზმის და მტკიცე კოგნიტური დარღვევებს შორის კავშირს (E. J. Huang & Reichardt, 2001).

პარალელურად, DEHP ანტიანდროგენული და ესტროგენის დამრღვევი თვისებები აფერხებს თავის ტვინის განვითარების ჰორმონებზე დამოკიდებულ კომპონენტს. ექსპერიმენტული კვლევები აჩვენებს, რომ DEHP ცვლის არომატაზას აქტივობას და ადგილობრივად არღვევს ესტროგენის სინთეზს თავის ტვინში, განსაკუთრებით ნეიროენდოკრინულ რეგულაციაში ჩართულ ჰიპოთალამურ რეგიონებში (Andrade et al., 2006b). იქიდან გამომდინარე, რომ სასქესო სტეროიდები საკვანძო როლს თამაშობენ ნეირონთა დიფერენციაციაში, სინაფსურ ორგანიზაციაში და სქესობრივად დიმორფულ ტვინის განვითარებაში, ასეთი ტიპის დარღვევებს სავარაუდოდ მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს სქეს-სპეციფიურ ნეიროქცევით შედეგებში (Lotttrup et al., 2006; Schug et al., 2015).

DEHP-ით გამოწვეული ნეიროტოქსიკურობის ერთ-ერთი სტაბილურად იდენტიფიცირებული ფაქტორია ოქსიდაციური სტრესი. ამ ნაერთის პრენატალური და პოსტნატალური ზემოქმედება თავის ტვინის ქსოვილში ზრდის ლიპიდების პეროქსიდაციის მარკერებს და თრგუნავს ანტიოქსიდანტების დაცვის სისტემებს (Masuo et al., 2004). მომატებული ოქსიდაციური სტრესის ფონზე შესაძლოა შეიცვალოს მემბრანის ფიზიკო-ქიმიური მახასიათებლები, მიტოქონდრიული ფუნქცია და ნერვული უჯრედების ენერგეტიკული მეტაბოლიზმი, რითაც იზრდება მგრძნობელობა ნეირონული დაზიანებისადმი ადრეული განვითარების პერიოდში (Tanida et al., 2009).

დამატებითად, რამდენიმე კვლევის ფარგლებში დადგინდა, რომ DEHP-ის ზემოქმედება აძლიერებს ნეიროანთებით პასუხს, მათ შორის გლიური უჯრედების აქტივაციას და ანთებითი მედიატორების გაზრდილ წარმოებას (Amara et al., 2019a). ამ პროცესებმა შესაძლოა უფრო ძლიერად დაარღვიოს სინაფსური ჰომეოსტაზი და ხელი შეუწყოს ნეირონული სტრუქტურის გრძელვადიან რემოდელირებას, განსაკუთრებით თავის ტვინის რეგიონებში, რომლებიც ჩართულია კოგნიციასა და ემოციების რეგულაციაში (Engel et al., 2018b; B.-N. Kim et al., 2009).

თავის ტვინში სტრუქტურულ და მოლეკულურ ცვლილებებთან ერთად, DEHP-ის ზემოქმედება განვითარების პერიოდში ცხოველურ მოდელში ასევე ასოცირებულია ნეიროქცევითი დარღვევების ფართო სპექტრთან (Dai et al., 2015). ასეთი ეფექტები მოიცავს დეფიციტს დასწავლასა და მეხსიერებაში, შფოთვით და დეპრესიულ ქცევას, შეცვლილ ლოკომოტორულ აქტივობას და დარღვეულ სოციალურ ქცევას (Quinnies et al., 2017). ერთ-ერთი კვლევის ფარგლებში შესწავლილი იყო DEHP-ის ეფექტები 16-დან 22 თვემდე თაგვების ქცევით პარამეტრებზე მაღალი (750 მკ/კგ) და დაბალი (200 მკგ/კგ) დოზებით ზემოქმედების შემთხვევაში. ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ DEHP იწვევს ქცევით დარღვევებს და აქვეითებს სივრცით და მოკლევადიან მეხსიერებას მამრ საცდელ ობიექტებში (Barakat et al., 2018). აღნიშნული კოგნიტური ცვლილებები მიუთითებს დისფუნქციაზე იმ სისტემებში, რომელიც ჩართულია კოგნიციაში, ემოციასა და აღმასრულებელ კონტროლში (Carbone et al., 2013).

მდრღნელებზე ჩატარებული არაერთი კვლევის ფარგლებში DEHP პრენატალური ან ადრეული პოსტნატალური ზემოქმედების შედეგად გამოვლენილია ჰიპოკამპზე დამოკიდებულ დასწავლისა და მეხსიერების ამოცანების შესრულების დარღვევები (C. A. Smith & Holahan, 2014; W. Sun et al., 2014). ასევე, DEHP-ის ზემოქმედება დაკავშირებულია შეცვლილ სოციალურ ურთიერთობებთან და მომატებულ განმეორებად ქცევასთან - იმ ფენოტიპებთან, რომლებიც ითვლება სოციალური კოგნიციის დათრგუნვით მიმდინარე ნეიროგანვითარებით დარღვევების იდენტურად (Tseng et al., 2013). მნიშვნელოვანია, რომ DEHP ცხოველურ მოდელებში ასევე გავლენას ახდენს ყურადღებასთან და აქტივობასთან დაკავშირებულ ქცევებზე, რაც ექსპერიმენტულად ადასტურებს ეპიდემიოლოგიურ მონაცემებს ფტალატების პრენატალურ ზემოქმედებასა და ბავშვებში ADHD დაკავშირებულ გამოვლინებებს შორის არსებული კორელაციის შესახებ (Quinnies et al., 2017).

ექსპერიმენტული და ეპიდემიოლოგიური კვლევები მიუთითებს იმაზე, რომ DEHP-ის ნეიროტოქსიკური ეფექტები მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია ზემოქმედების პერიოდზე. ზემოთაღნიშნული ნეიროტოქსიკური კვლევების ფარგლებში ხშირად ხდება პრენატალური ან ადრეული პოსტნატალური ზემოქმედების შესწავლა. სიცოცხლის აღნიშნულ პერიოდში მიმდინარეობს ფუნდამენტური ნეიროგანვითარებითი პროცესები, რომლებიც მოიცავს ნეირონების პროლიფერაციას, მიგრაციას და სინაფტოგენეზს. სწორედ ამ პერიოდებში ორგანიზმი ძალიან მგრძნობიარეა ენდოკრინული სისტემის და მეტაბოლური დარღვევების მიმართ. აღსანიშნავია, რომ პრენატალურ და პერინატალურ პერიოდებში ტოქსიკანტების მეტაბოლიზმი საერთოდ არ მიმდინარეობს ან ძალიან დაბალი სიჩქარით მიმდინარეობს (Dai et al., 2020). გარდა ამისა, როგორც აღინიშნა, DEHP მარტივად კვეთს პლაცენტას და ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, რითაც შედარებით ადვილად იწვევს დარღვევებს ნაყოფის თავის ტვინის ნორმალურ განვითარებაში (Xu et al., 2007).

ცხოველურ მოდელებზე ჩატარებული კვლევების ფარგლებში ნანახია, რომ სიცოცხლის სხვა ეტაპებთან შედარებით, DEHP გესტაციური ზემოქმედების შედეგად ვითარდება უფრო გამოკვეთილი და მდგრადი ეფექტები თავის ტვინის განვითარებასა და ქცევაზე.

პრენატალური ზემოქმედება ასოცირებულია ჰიპოკამპის განვითარების ჩამორჩენასთან, შეცვლილ ნეირონულ ზრდასთან, აქსონების მომატებულ დეგენერაციასთან და გრძელვადიანი დასწავლისა და მეხსიერების დეფიციტებთან (Liu et al., 2023). DEHP-ის ზემოქმედება 1500 მგ/კგ/დღეში გესტაციის 0 დღიდან 19 დღის ჩათვლით აზიანებს ლიპიდურ მეტაბოლიზმს თავების ტვინში, რაც ამცირებს ნეირონულ ზრდას და უჯრედული მემბრანის სტაბილობას (Y. Xu et al., 2007). გესტაციის მე-11 დღიდან ნეონატალურ პერიოდამდე 500 ან 750 მგ/კგ/დღეში ზემოქმედების შედეგად თავებში ვლინდება ნეიროდეგენერაცია (Barakat et al., 2018). ჰიპოკამპის მაღალი მგრძნობელობის კრიტიკულ პერიოდად ითვლება შუა გესტაცია, რაც დამატებით ადასტურებს ნეიროგანვითარებითი შედეგების განსაზღვრის დროულობის მნიშვნელობას (Tran et al., 2023).

ნეონატალური პერიოდი ასევე განვითარების მგრძნობიარე ეტაპს წარმოადგენს. განვითარების ამ ეტაპზე ზემოქმედება გარდამავალი ბუნებისაა. პლასტიფიკატორის ორგანიზმში მოხვედრა გარკვეულწილად ნაკლებად ხდება, თუმცა ხორციელდება ახალი გზებითაც, როგორიცაა დედის რძით ელიმინაცია, პირადი მოვლის საშუალებები და ა.შ. (Howdeshell et al., 2007). ექსპერიმენტული კვლევები აჩვენებს, რომ DEHP ნეონატალური ზემოქმედება შესაძლოა იწვევდეს მდგრად ქცევით ცვლილებებს, მათ შორის შფოთვით ქცევას და კოგნიტურ დარღვევებს (Stroustrup et al., 2018).

პრენატალურ და ნეონატალურ ეტაპებთან ერთად, მოზარდობის და სქესობრივი მომწიფების პერიოდები ასევე არ არის დაცული DEHP-ის უარყოფითი ზემოქმედებისგან. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნულ ასაკში თავის ტვინი ნაკლებად პლასტიურია, მიმდინარეობს გარკვეული რეგიონების საბოლოო მომწიფება, როგორიცაა პრეფრონტალური ქერქი და ჰიპოკამპი. გამოითქვა ვარაუდი, რომ DEHP-ის ზემოქმედება ამ პერიოდში შესაძლოა დამატებით მოქმედებდეს ნეიროგანვითარებაზე და ასოცირდებოდეს ნეიროანთეზასთან, სინაფსურ დისფუნქციასთან და ქცევით ცვლილებებთან (Amara et al., 2019b).

საერთო ჯამში, DEHP-ის ზემოქმედება განვითარების ადრეულ პერიოდებში არღვევს თავის ტვინის ლიპიდურ მეტაბოლიზმს, აფერხებს ჰიპოკამპის მომწიფებას, ნეიროტროპულ ფაქტორების მოქმედებას და ჰორმონებზე დამოკიდებულ ნეირონების ორგანიზაციას, რაც იწვევს მდგრად კოგნიტურ და ქვევით დეფიციტებს.

ცხოველურ მოდელზე ჩატარებული და ეპიდემიოლოგიური კვლევების მიუხედავად, ადამიანის ორგანიზმზე ზემოქმედების რისკის შეფასება შეზღუდულია და საჭიროებს დამატებით შესწავლას. აუცილებელია სამიზნე ბიოქიმიური მექანიზმის პროფილირება და იმ სასიგნალო გზების შესწავლა, რამაც შესაძლოა დააკავშიროს მოლეკულური დარღვევები უჯრედულ დისფუნქციებთან და ქცევით შედეგებთან.

1.3 სასიგნალო გზები და ცილა-ცილოვანი ურთიერთობები

1.3.1 ბიოქიმიური და სასიგნალო მექანიზმების მიმოხილვა

მიუხედავად იმისა, რომ ეპიდემიოლოგიური და ქცევითი კვლევები განვითარების გარკვეული პერიოდის მანძილზე ადასტურებს DEHP ზემოქმედების შედეგად გამოვლენილ ნეიროფუნქციურ ეფექტებს, უჯრედული მექანიზმების ბიოქიმიური და მოლეკულური კვლევები ჩატარდა მხოლოდ ბოლო წლების პერიოდში (X. Fang et al., 2025; Rowdhwal & Chen, 2018). ამან შესაძლებელი გახადა იმის გარკვევა, თუ რა მექანიზმით მოქმედებს DEHP და როგორ იწვევს უჯრედული კავშირების დარღვევას.

ბოლო წლებში ჩატარებული კვლევების ფარგლებში ნანახია, რომ DEHP-ს და მის ბიოაქტიურ მეტაბოლიტებს შეუძლიათ სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნებაზე ორიენტირებული და სტრესზე საპასუხო საკვანძო სასიგნალო გზების ფუნქციის დარღვევა. მათ შორის ყველაზე გამოკვეთილია ის გზები, რომლებიც თავს იყრის ფოსფოინოზიტოლ 3-კინაზა (PI3K)/Akt ლერძზე (Y. Fu et al., 2018). ცვლილებები აღნიშნულ სასიგნალო გზაში დაკავშირებულია ნეირონების მომატებულ მგრძნობელობასთან და აპოპტოზურ სიგნალთან, რაც გვამღევს საფუძველს ვივარაუდოთ, რომ DEHP-ით გამოწვეული ნეიროტოქსიკურობის ერთ-ერთი მექანიზმი

უჯრედული გადარჩენის სიგნალის დათრგუნვა (G. Fu et al., 2020). ამასთანავე, მრავალ *in vitro* და *in vivo* მოდელებზე ნაჩვენებია, რომ განვითარების პერიოდებში DEHP-ის ზემოქმედების შედეგად აქტივდება აპოპტოზური კასკადები და მცირდება ნეირონული მდგრადობა, რაც გულისხმობს შესაბამისი კინაზების სიგნალის დისრეგულაციას (Y. Fu et al., 2018; Safarpour et al., 2022).

პარალელურად დაგროვდა მტკიცებულებები იმის შესახებ, რომ DEHP-ის ზემოქმედება ზრდის ოქსიდაციურ სტრესს და ანთებით სიგნალს, რაც შემდგომში იწვევს ნეირონების დაზიანებას (M. Wu et al., 2019). ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების (ROS) მომატებული წარმოქმნა და სტრესთან დაკავშირებული გზების აქტივაცია, მათ შორის MAPK და NF- κ B, ნანახია ნეირონულ და გლიურ უჯრედებში (Y. Huang et al., 2019). ამგვარად, ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციების დისბალანსი და ნეიროანთებითი სიგნალი წარმოადგენს DEHP-ით გამოწვეული უჯრედული დისფუნქციის მნიშვნელოვან მედიატორებს. ეს პროცესები არამხოლოდ თრგუნავენ ნეირონულ სიცოცხლისუნარიანობას, არამედ გავლენას ახდენენ სინაფსურ პლასტიურობასა და ნეირონული ქსელის მომწიფებაზე განვითარების მოწყვლადი პერიოდების დროს (Wang et al., 2017).

ბოლო პერიოდში განსაკუთრებული ყურადღების ქვეშ მოექცა მიტოქონდრიული დისფუნქცია და ენდოპლაზმური ბადის (ER) სტრესი, როგორც DEHP-ის ზემოქმედების და ნეირონული პათოლოგიის დამაკავშირებელი მექანიზმი. კვლევების ფარგლებში ნანახია, რომ DEHP აფერხებს მიტოქონდრიულ დინამიკას და ER-მიტოქონდრიულ კომუნიკაციას, მათ შორის იწვევს ცვლილებებს მიტოფუზინ-დამოკიდებულ შეკავშირებასა და ER სტრესის სენსორებზე, როგორიცაა PERK (Perea et al., 2023; Yi Zhao et al., 2024). აღნიშნული ურთიერთობების დარღვევა თრგუნავს ბიოენერგეტიკულ ჰომეოსტაზს, კალციუმის გადამუშავებას და სტრესთან ადაპტაციას, რის შედეგად ნეირონები დაზიანებებისკენ და აპოპტოზური სიგნალისკენ უფრო მიდრეკილი ხდება (Armat et al., 2025; Y. Luo et al., 2019).

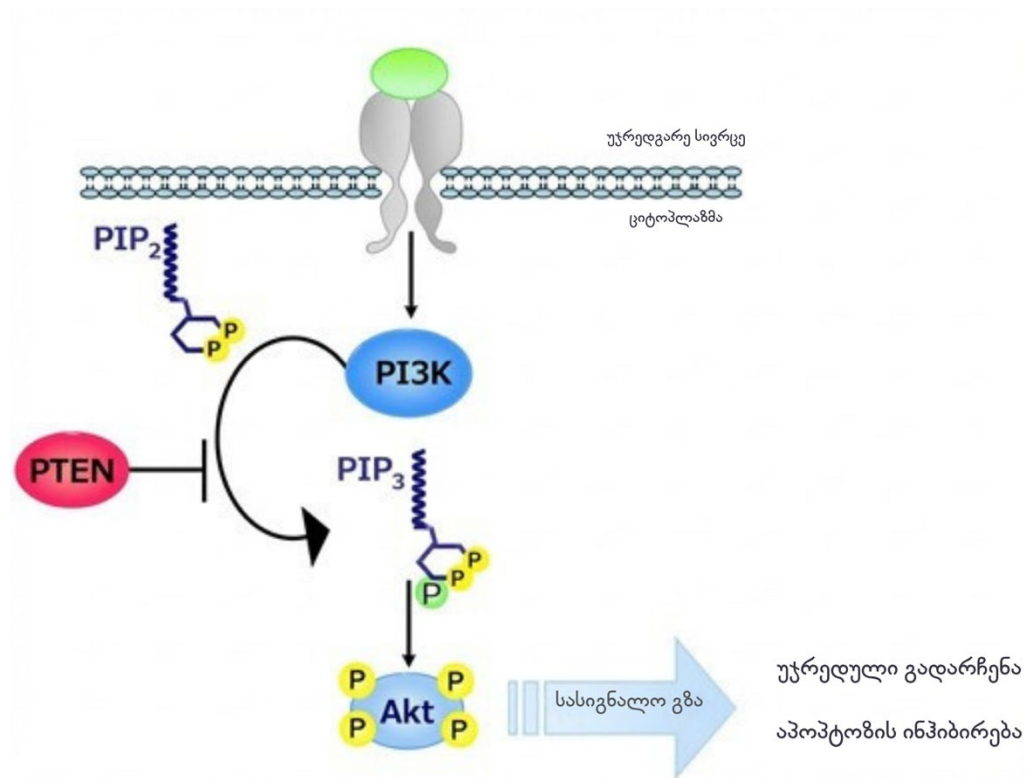
საერთო ჯამში, არსებული კვლევები მიუთითებს იმაზე, რომ DEHP-ით გამოწვეული ნეიროტოქსიკურობა მართულია კოორდინირებული დარღვევებით შიდაუჯრედულ სიგნალში, რედოქს ბალანსსა და ზოგად უჯრედულ ფუნქციონირებაში (Komada et al., 2016; You et al., 2018). მნიშვნელოვანია, რომ სასიგნალო გზებზე მიმართული შედარებით ახალი ბიოქიმიური კვლევა მიზნად ისახავს იმის გარკვევას, თუ როგორ იკვეთება სტრესზე საპასუხო მექანიზმები ნეირონულ გადარჩენასთან და სინაფსურ რეგულატორულ სისტემებთან (Y. Liu et al., 2023b). მექანიზმის ეს ჩარჩო უზრუნველყოფს კრიტიკულ საფუძველს სპეციფიური მოლეკულური კომპლექსების და სასიგნალო გზების მიზნობრივი კვლევებისთვის. მიუხედავად იმისა, რომ არაერთი კვლევა უთითებს DEHP ნეიროტოქსიკურობაზე, შედარებით მცირეა მონაცემები პლასტიფიკატორის მოქმედების განმაპირობებელი მექანიზმების შესახებ.

1.3.2 PTEN-PI3K-Akt სასიგნალო გზა

PI3K-Akt გზა უჯრედული რეგულაციის, ზრდის და მეტაბოლიზმის ცენტრალურ რეგულატორს წარმოადგენს, რომელიც მოქმედებს სინაფსურ პლასტიურობაზე და ხშირად დარღვეულია ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს. აღნიშნულ სასიგნალო გზას ახასიათებს უკუკავშირის ფართო ქსელი და რთული უჯრედული კომუნიკაციები უჯრედის შიგნით და გარეთ. სიმსივნის სუპრესორი PTEN წარმოადგენს ამ სასიგნალო გზის მთავარ ნეგატიურ რეგულატორს და ადამიანის სიმსივნეების დროს ყველაზე ხშირად ხდება მისი ინაქტივაცია (Georgescu, 2010).

ფოსფოინოზიტიდები ლიპიდური მემბრანების უარყოფითად დამუხტული შემადგენელი ნაწილებია, რომელიც წარმოებულია ფოსფატიდილინოზიტოლის (PI) 3', 4' ან 5' პოზიციების სპეციფიური კინაზების მიერ ფოსფოლირებით. I კლასის ფოსფოინოზიტიდ 3-კინაზები (PI3K) გენერირებენ ფოსფატიდილინოზიტოლ-3,4,5-ტრიფოსფატს (PIP3), PI-4,5-ბიფოსფატისგან (PIP2). PIP3 მოქმედებს, როგორც მეორადი მესენჯერი, ახდენს პლეკსტრინ ჰომოლოგის (PH) დომენის შემცველი ცილების რეკრუტირებას სერინ/თრეონინ კინაზას Akt/PKB ჩათვლით (Engelman et al., 2006). ამის

საპირისპიროდ, PTEN ახდენს PIP3 ჰიდროლიზს PIP2-ად, რითაც ახშობს PI3K სიგნალს და ზღუდავს Akt აქტივაციას (Maehama et al., 2001).



სურათი 3. PI3K-PTEN-Akt სასიგნალო გზა

Akt აქტივაცია ხორციელდება მემბრანული რეკრუტირების შემდეგ PIP3 დაკავშირების გზით, რაც ფოსფოინოზიტიდ დამოკიდებული კინაზა-1 (PDK1) და Ser473-ზე mTOR კომპლექსის 2 (mTORC2) მიერ Thr308-ზე ფოსფორილების საშუალებას იძლევა (Sarbasov et al., 2005). Akt აქტივობა ნეგატიურად რეგულირდება ფოსფატაზებით, მათ შორის პროტეინ ფოსფატაზა 2A (PP2A) და PH დომენის ლეიციინით მდიდარი განმეორებითი პროტეინ ფოსფატაზებით (PHLPP1/2) (T. Gao et al., 2005). აქტივირების შემდგომ Akt აფოსფორილებს სუბსტრატების ფართო დიაპაზონს, რომლებიც აკონტროლებს უჯრედულ გადარჩენას, პროლიფერაციას, მეტაბოლიზმს, ანგიოგენეზს და ცილის სინთეზს (Franke, 2008; Manning & Cantley, 2007a).

Akt აქტივაციის მთავარი დადმავალი შედეგია mTOR 1 კომპლექსის (mTORC1) სტიმულაცია. Akt ახდენს TSC2 და PRAS40 ფოსფორილებას და ინჰიბირებას, რითაც ამსუბუქებს მცირე GTP-აზა Rheb ინჰიბირებას, რომელიც, თავის მხვრივ, ააქტივებს mTORC1 (X. Bai et al., 2007; Haar et al., 2007). mTORC1 პასუხისმგებელია ცილის სინთეზის აფრეგულაციასა და უჯრედულ ზრდაზე (Guertin & Sabatini, 2007).

მნიშვნელოვანია, რომ PI3K-Akt-mTOR ღერძი რთავს ნეგატიური უკუკავშირის მრავალ მარყუჟს, რომელიც ზღუდავს გზის ინჰიბირებას და მონაწილეობს თერაპიულ რეზისტენტობაში. mTORC1 თრგუნავს ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატ-1-ს (IRS-1), რითიც ამცირებს PI3K აღმავალ აქტივაციას (Dunlop & Tee, 2009; Puig & Tjian, 2005). შესაბამისად, mTORC1-ის ინჰიბირება პარადოქსალურად აძლიერებს PI3K – Akt სიგნალს. უკუკავშირის ეს თვისებები ხაზს უსვამს იმას, რომ PI3K-Akt სასიგნალო გზა ფუნქციონირებს, როგორც მჭიდროდ ურთიერთდაკავშირებული სასიგნალო ქსელი და არა, როგორც სწორხაზოვანი კასკადი (Chandarlapaty et al., 2011).

PTEN (10q23 ქრომოსომაზე მდებარე ფოსფატაზა და ტენზინის ჰომოლოგი) არის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირად ინაქტივირებული სიმსივნის სუპრესორი და PI3K-Akt სიგნალის მთავარი დამთრგუნველი ფაქტორი (J. Li et al., 1997). PTEN-ის ფუნქციის მოშლა შესაძლოა მრავალი მექანიზმით განხორციელდეს, მათ შორის მუტაცია ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვის ფონზე, პრომოტორის მეთილირება, მიკრო-რნმ-გაშუალებული რეპრესია, ფოსფორილება და მემბრანაში შეცვლილი ლოკალიზაცია (H. Kim et al., 2010; Wiencke et al., 2007). PTEN-ის ინაქტივაცია შეიძლება იყოს სრული ან ნაწილობრივი, რაც ემთხვევა სიმსივნის სუპრესორის კლასიკურ მოდელებს. სიმსივნის რამდენიმე ტიპში, PTEN დონეების ნაწილობრივი შემცირება საკმარისია Akt აქტივაციის გაძლიერებისთვის და ზრდისთვის უპირატესობის მინიჭებისთვის, ტუმოროგენები კი PTEN ექსპრესიის დონის უკუპროპორციულია (Furnari et al., 2007; Ohgaki & Kleihues, 2007). ეს გრადაციული რეგულაცია განმარტავს თუ რატომ იყენებენ სიმსივნური უჯრედები მრავალ მექანიზმს PTEN აქტივობის შესამცირებლად (Alimonti et al., 2010; Suzuki et al., 1998).

PI3K-Akt გზის სიგნალი უფრო ძლიერდება თანმხლები გენეტიკური ცვლილებებით. PI3K მუტაციების აქტივაცია ხშირად თან ახლავს PTEN დისფუნქციასთან, განსაკუთრებით ენდომეტრიუმის, სარძევე ჯირკვლის და სწორი ნაწლავის კარცინომების დროს (Oda et al., 2005; Yuan & Cantley, 2008). მსგავსად, PTEN მუტაციებს შეიძლება თან ახლდეს RTK (თიროზინკინაზული რეცეპტორები) ამპლიფიკაციები ან მუტაციები, როგორც ეს ნანახია HER2 სარძევე ჯირკვლის კარცინომებში და EGFR გლიობლასტომაში, რაც უფრო აძლიერებს PI3K-Akt სიგნალს (Keniry & Parsons, 2008; L. Li et al., 2009).

ექსპერიმენტული კვლევები მიუთითებს იმაზე, რომ DEHP-ის ზემოქმედება ასოცირებულია PI3K-Akt-mTOR გზის საკვანძო რეგულატორებში კოორდინირებულ ცვლილებებთან, რის შედეგადაც ხდება ბალანსის გადახრა სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნებისკენ და ზრდის სიგნალისკენ სათესლე ჯირკვალში (Pan et al., 2019; Pitetti et al., 2013). კერძოდ, პრენატალურად და პერინატალურად DEHP ორალური ზემოქმედება (675 მგ/კგ/დღეში) დაკავშირებულია ლიპიდური ფოსფატაზა PTEN-ის შემცირებულ ექსპრესიასთან და პარალელურად ზრდის ფაქტორების რეცეპტორების, მათ შორის ინსულინის ზრდის ფაქტორ-1 რეცეპტორის (IGF-1R), მომატებულ ექსპრესიასთან, რითაც ხელს უწყობს PI3K გზის მდგრად აქტივაციას (J. Zhang et al., 2020).

აღნიშნული რეგულაციური სისტემის დისბალანსის ფარგლებში რამდენიმე თაობის განმავლობაში ნაერთის ზემოქმედების ქვეშ მყოფი ნაშიერების სათესლე ჯირკვლებში დაფიქსირდა დადებითი კომპონენტების, მათ შორის mTOR-ის, მომატებული ფოსფორილება, Akt და mTOR ცილების უცვლელი საერთო დონის მიუხედავად (Quinnies et al., 2015). აღნიშნული შედეგები მიუთითებს იმაზე, რომ პლასტიფიკატორის ზემოქმედების საპასუხოდ ცილების რაოდენობრივი ცვლილებების ნაცვლად ხდება სასიგნალო გზების უპირატესი და შერჩევითი გააქტიურება. PTEN-ის, როგორც PI3K სიგნალის კრიტიკული ნეგატიური რეგულატორის დამკვიდრებული როლიდან გამომდინარე, მისი დაუნრეგულაცია წარმოადგენს საკვანძო მექანიზმს, რომლის მეშვეობითაც გარემო ზემოქმედებამ შესაძლოა ხელი შეუწყოს Akt-mTOR გაძლიერებულ აქტივობას (Tsai et al., 2017).

ფუნქციურად, PI3K-Akt-mTOR ღერძის გააქტიურება სავარაუდოდ ტოქსიკანტით გამოწვეული დაზიანების შემდეგ ჩანასახოვანი უჯრედების გადარჩენის და პროლიფერაციის კომპენსატორული მექანიზმია. ცნობილია, რომ აღნიშნული სასიგნალო გზა არეგულირებს სპერმატოგონიალური ღეროვანი უჯრედების შენარჩუნებას, დიფერენციაციას და აპოპტოზის მიმართ რეზისტენტობას. მისი აქტივაცია კი შეესაბამება სათესლე მილაკების ორგანიზაციის და სპერმატოგენული უჯრედების პოპულაციების თანდათანობით ნაწილობრივ აღდგენას, რომელიც შეინიშნება შემდგომ თაობებში (J. Chen et al., 2015; S. T. Kim et al., 2012). ამ ადაპტაციურ პასუხში სავარაუდოდ PI3K-Akt-mTOR გაძლიერებულ სიგნალს მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს ქსოვილის აღდგენასა და რეგენერაციაში, თუმცა ის შესაძლოა ასევე განვითარდეს სპერმის პარამეტრების და სათესლე ჯირკვლის არქიტექტურის მუდმივი დარღვევების პარალელურად (J. Zhang et al., 2020).

მნიშვნელოვანია, რომ მრავალ გენერაციის კვლევები დამატებით მიუთითებს იმაზე, რომ PTEN-PI3K-Akt-mTOR შეცვლილ სიგნალს თან ახლავს გრძელვადიანი ცვლილებები ჩანასახოვანი ხაზის რეგულაციაში. მათ შორის არის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციები, რომლებმაც შეიძლება ხელი შეუწყოს შეცვლილი რეპროდუქციული ფენოტიპების შენარჩუნებას სხვადასხვა თაობებში (Anway et al., 2008; Prados et al., 2015).

აღსანიშნავია, რომ თავის მოდელზე ჩატარებული გენეტიკური კვლევების ფარგლებში PTEN განისაზღვრა, როგორც თავის ტვინის განვითარების და ნეირონული ჰომეოსტაზის ცენტრალური რეგულატორი. PTEN-ის დელეცია განვითარების ადრეულ პერიოდში იწვევს სტრუქტურულ ანომალიებს, კრუნჩხვებს და ნაადრევ სიკვდილიანობას, რაც ხაზს უსვამს მის მნიშვნელოვან როლს ნერვული სისტემის სტრუქტურულ და ფუნქციურ მთლიანობაში (Backman et al., 2001; Kwon et al., 2001). უჯრედული ტიპის მიხედვით სპეციფიური მიდგომების შედეგად გამოვლინდა, რომ PTEN ახდენს განსხვავებულ ეფექტებს ნეირონული პოპულაციების მიხედვით. ნერვული სისტემის ღეროვან და პროგენიტორ უჯრედებში PTEN-ის დაკარგვა აძლიერებს პროლიფერაციას, თუმცა პოსტმიტოზურ ნეირონებში ის ძირითადად იწვევს უჯრედულ ჰიპერტროფიას, რომელიც ხასიათდება სომის მომატებული ზომით და დენდრიტების

და აქსონების ჭარბი ზრდით (Kwon et al., 2006). აღნიშნული ერთობლივი ეფექტი უჯრედების რაოდენობასა და ზომაზე სავარაუდოდ მონაწილეობს მაკროცეფალიის განვითარებაში, რომელიც ნანახია PTEN-თან ასოცირებულ ნეიროგანვითარებით დარღვევებში (Zahedi Abghari et al., 2019).

ნეირონებში PTEN წარმოადგენს უჯრედული არქიტექტურის, პოლარობის და წრედების ინტეგრაციის საკვანძო რეგულატორს. PTEN-ის ფუნქციის მოშლა იწვევს დენდრიტების და აქსონების ჭარბ ზრდას, ნეირონების დარღვეულ პოლარობას და აგზნებადი სტრუქტურული/სინაფსური კომპლექსურობის დარღვევას (Jaworski et al., 2005). გარდა ამისა, PTEN სელექტიური ნოქდაუნი ჰიპოკამპის უჯრედებში აძლიერებს აგზნებად სინაფსურ ტრანსმისიას, რაც ხაზს უსვამს PTEN-ის უშუალო ჩართულობას სინაფსურ რეგულაციაში (Luikart et al., 2011).

PTEN-ის უჯრედული ეფექტების უმეტესობა თავის ტვინში გაშუალებულია მისი ლიპიდური ფოსფატაზას აქტივობით და დადმავალი PI3K-Akt სიგნალით. საკვანძო დადმავალ სასიგნალო გზებს შორის ნეირონებში PTEN ფუნქციის მთავარ ეფექტორს TSC/mTORC1 ღერძი წარმოადგენს. Akt-ით გაშუალებული TSC1/TSC2 კომპლექსის ინჰიბირება ააქტივებს mTORC1, ხელს უწყობს ცილის სინთეზს და ნეირონულ ზრდას (Manning & Cantley, 2007b). TSC1/2 დარღვევა ადამიანებში და ექსპერიმენტულ მოდელებში ასოცირებულია ნეირონულ ჰიპერტროფიასთან, პოლარობის დაკარგვასთან, კრუნჩხვებთან და აუტიზმის სპექტრთან დაკავშირებულ ფენოტიპებთან, რაც ახლო კავშირშია PTEN-ის დეფიციტის მდგომარეობასთან (O’Roak et al., 2012; Wiznitzer, 2004).

PTEN-ის PIP3 ფოსფატაზად იდენტიფიკაციის შემდგომ PI3K-Akt სასიგნალო გზა განისაზღვრა, როგორც უჯრედული ზრდის და გადარჩენის საკვანძო ღერძი, რომელიც ხასიათდება უკუკავშირის ინტენსიური რეგულაციით და პარალელურ სასიგნალო ქსელებთან ურთიერთკავშირით (M. S. Song et al., 2012). PTEN-ის, როგორც სისტემის საკვანძო ინჰიბიტორის, ფუნქციები წარმოადგენს ლიპიდური ფოსფატაზური აქტივობის ინტეგრაციას ცილა-ცილოვან ურთიერთობებში. შესაბამისად, PTEN-ის რეგულაციის დარღვევას მოჰყვება შედეგების ფართო სპექტრი, რომელიც ვრცელდება PI3K-Akt

სასიგნალო გზის მიღმაც და ახდენს გავლენას მრავალ ურთიერთდაკავშირებულ გზებზე (Y.-R. Lee et al., 2018).

ნერვულ სისტემაში PTEN-ის მუტაციები ამჟამად აღიარებულია, როგორც აუტიზმის სპექტრის დარღვევების (ASD) შემთხვევების ერთ-ერთი გამომწვევი ფაქტორი. ექსპერიმენტულ მოდელებზე ჩატარებული კვლევების შედეგად გამოვლინდა, რომ PTEN-ის რაოდენობრივი კლება იწვევს სპეციფიური ტიპის ნეირონული უჯრედების ფუნქციების ფორმირებას, რომლებიც ტრანსლირდება წრედების დონეებში და ქცევით დეფექტებში, მათ შორის სოციალურ დეფიციტებში. აღნიშნული კვლევების შედეგად PTEN-PI3K-Akt გზის დისრეგულაცია განიხილება შეცვლილი ნეირონული ზრდის, სინაფსური კავშირის და ნეიროგანვითარებითი დაზიანებების კვთაზე. ეს ყოველივე მიუთითებს იმაზე, რომ წარმოდგენილი ღერძის დისფუნქცია კომპლექსური ნეიროქცევითი შედეგების ჩამოყალიბების პროცესში შესაძლოა ურთიერთქმედებდეს აუტიზმთან ასოცირებულ სხვა გზებთან (Yehia et al., 2020; J. Zhou & Parada, 2012b).

აღსანიშნავია, რომ მიუხედავად მნიშვნელოვანი ექსპერიმენტული მტკიცებულებებისა, რომ DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედება ააქტივებს PI3K-Akt-mTOR სიგნალს პერიფერიულ ქსოვილებში, კერძოდ სათესლე ჯირკვლებში, სადაც ის ხელს უწყობს უჯრედების კომპენსატორულ პროლიფერაციას, სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნებას და ქსოვილის ნაწილობრივ აღდგენას თაობების მანძილზე, ნერვულ სისტემაში PTEN-PI3K-Akt ღერძზე DEHP-ის ეფექტი დამატებით შესწავლას საჭიროებს. დღესდღეობით, მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის შემსწავლელი ძირითადი კვლევები ფოკუსირდება რეპროდუქციულ, ჰეპატურ და ენდოკრინულ ქსოვილებზე, რამაც განაპირობა კრიტიკული ჩავარდნა DEHP-ის ნეიროტოქსიკური ეფექტის ცოდნაში და იმის გაგებაში, თუ როგორ ხდება მისი ურთიერთქმედება PTEN-ით რეგულირებად სასიგნალო გზებთან განვითარებად და მომწიფებულ ნერვულ წრედებში. ნეირონულ ზრდაში, სინაფსურ ფუნქციასა და ნეიროგანვითარების მოწყვლადობაში PTEN-PI3K-Akt სიგნალის დადგენილი როლის გათვალისწინებით, ეს წარმოადგენს მნიშვნელოვან და დიდწილად შეუსწავლელ სფეროს მომავალი კვლევებისთვის.

1.3.3 გლუტამატერგული სისტემის სასიგნალო გზები

DEHP ფტალატის ნეიროტოქსიკურობის ექსპერიმენტული და ეპიდემიოლოგიური კვლევების თანახმად ინტენსიურად ვლინდება დეპრესიული და შფოთვითი ქცევა, ასევე დარღვევები დასწავლასა და სხვადასხვა ფორმის მეხსიერებაში (Lin et al., 2015a; X. Xu et al., 2015b). აღნიშნული პროცესების მთავარ მარეგულირებელს წარმოადგენს გლუტამატერგული სისტემა, რომლის არასწორი ფუნქციონირება მჭიდრო კავშირშია ზემოთაღნიშნულ დარღვევებთან (Shen, 2014).

გლუტამატი არის ცენტრალური ნერვული სისტემის მთავარი ამაგზნებელი ნეიროტრანსმიტერი, რომელიც ფართოდ ვრცელდება ნეირონებსა და გლიაში. სინაფსურ ტრანსმისიაში, პლასტიურობასა და წრედების ფუნქციონირებაში მისი ცენტრალური როლიდან გამომდინარე, გლუტამატერგული სიგნალის მცირე დარღვევებსაც კი შესაძლოა ღრმა გავლენა ჰქონდეს სხვადასხვა პათოლოგიების განვითარებაზე (Y. Zhou & Danbolt, 2014).

გლუტამატერგული სინაფსები რეგულირდება რეცეპტორების, ტრანსპორტერების და ასოცირებული ცილების კომპლექსური ქსელის მიერ, რომელიც ექსპრესირდება პრე- და პოსტსინაფსურ ნეირონებზე, ასტროციტებზე და მეზობელ ინჰიბიტორულ GABAერგულ ნეირონებზე. GABA არის ძირითადი შემაკავებელი ნეიროტრანსმიტერი, რომელიც პირდაპირ გლუტამატიდან სინთეზირდება, რაც ხაზს უსვამს მჭიდრო მეტაბოლურ და ფუნქციურ დაწყვილებას ამაგზნებელ და შემაკავებელ სისტემებს შორის (Petroff, 2002).

ნორმალურ პირობებში უჯრედის გარეთ გლუტამატის შედარებით დაბალი დონე ნარჩუნდება გამოყოფის და უკუმიტაციების მექანიზმების კოორდინირებული რეგულაციის გზით. ამ რეგულაციის დარღვევა იწვევს გლუტამატის ჭარბ აკუმულაციას, ნეირონების ჰიპერაგზნებადობას და ექსციტოტოქსიკურობას, რაც ნეირონული დაზიანების და უჯრედული სიკვდილის საკვანძო ფაქტორს წარმოადგენს (D. W. Choi,

1994; Doble, 1999). ჰიპოკამპში, ექსციტოტოქსიკურობა ასოცირებულია დაქვეითებულ ნეირონულ რეგენერაციასთან და დენდრიტული სტრუქტურის კომპლექსურობასთან, ასევე დარღვეულ სივრცით დასწავლასთან (Cortese & Phan, 2005). გლუტამატის დარღვეული უკუმიტაცება ასევე დაკავშირებულია ჯილდოს შეცვლილ აღქმასთან და დეპრესიის მსგავს ფენოტიპებთან (Bechtholt-Gompf et al., 2010), რაც ხაზს უსვამს გლუტამატერგული ტრანსმისიის ზუსტი კონტროლის აუცილებლობას (Swanson et al., 2005).

გლუტამატერგული სისტემა შედგება გლუტამატერგული რეცეპტორებისგან და ტრანსპორტერებისგან. გლუტამატის რეცეპტორები კლასიფიცირებულია იონოტროპულ ან მეტაბოტროპულ რეცეპტორებად და ძუძუმწოვრების ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მოიცავს 20-ზე მეტ სუბტიპს. იონოტროპული რეცეპტორები, მათ შორის NMDA, AMPA და კაინატის რეცეპტორები შუამავლობენ სწრაფ სინაფსურ ტრანსმისიას და შესაბამისი სუბერთეულებისგან იწყობიან ჰეტერო- ან ჰომოტეტრამერულ სტრუქტურებად განსაზღვრული იონური გამტარობით (Lesage & Steckler, 2010). NMDA რეცეპტორები შერჩევითად გამტარია Ca^{2+} იონების მიმართ და ფუნქციონირებს, როგორც დამთხვევის დეტექტორები, რაც მოითხოვს როგორც გლუტამატის დაკავშირებას, ასევე პოსტსინაფსურ დეპოლარიზაციას Mg^{2+} ბლოკირების შესამსუბუქებლად. NMDA რეცეპტორების გავლით კალციუმის ინფლუქსი აუცილებელია სინაფსური პლასტიურობისთვის, გენთა ექსპრესიისთვის, დასწავლასა და მეხსიერებისთვის, თუმცა ასევე მონაწილეობს ექსციტოტოქსიკურობაში პათოლოგიური მგდომარეობების დროს (Barco et al., 2006). NMDA რეცეპტორების ექსპრესია ხდება ნეირონებსა და ასტროციტებზე, რაც ხელს უწყობს ინტეგრირებულ გლია-ნეირონულ სიგნალს (M.-C. Lee et al., 2010).

გლუტამატის მეტაბოტროპული რეცეპტორები (mGluR) შუამავლობენ უფრო ნელ მოდულატორულ სიგნალს G-ცილასთან შეუღლებული გზების მეშვეობით, რითაც არეგულირებენ მეორადი მესენჯერების სისტემებს, გენთა ექსპრესიას და სინაფსურ პლასტიურობას (Lesage & Steckler, 2010). I ჯგუფის mGluR ძირითადად პოსტსინაფსური რეცეპტორებია, რომლებიც ჩართულია დასწავლაში, მეხსიერებასა და ადიქციაში

(Niswender & Conn, 2010). mGluR II და III ჯგუფში დომინანტურად პრესინაფსური რეცეპტორებია და მონაწილეობენ გლუტამატის გამოთავისუფლების დათრგუნვაში, რითაც ახდენენ სინაფსური გადაცემის მოდულირებას (Swanson et al., 2005).

სხვა მექანიზმებთან ერთად ექსტრაუჯრედული გლუტამატის ჰომეოსტაზი ნარჩუნდება ამაგზნებელი ამინომჟავების ტრანსპორტერის (EAAT-1 - EAAT-5) მიერ, რომლის ექსპრესია ხდება ნეირონებზე და, უფრო ინტენსიურად - ასტროციტებზე (Eulenburg & Gomez, 2010). ასტროციტები არეგულირებენ გლუტამატის კონცენტრაციას გლუტამატ-გლუტამინის ციკლის მეშვეობით, სადაც სინაფსში გამოთავისუფლებული გლუტამატი გარდაიქმნება გლუტამინად და ბრუნდება ნეირონებში რესინთეზისთვის (Rothman et al., 2003). EAAT2 არის დომინანტი ტრანსპორტერი გლუტამატით მდიდარ რეგიონებში და ითვლება ექსტრაუჯრედული გლუტამატის დონის ძირითად რეგულატორად (Foran & Trotti, 2009).

მნიშვნელოვანია, რომ გლუტამატერგული ანორმალური სიგნალი წარმოადგენს მრავალ ნეიროანთებითი და ნეიროდეგენერაციული დარღვევის ცენტრალურ მექანიზმს. ის აკავშირებს სინაფსურ დისფუნქციას ექსციტოტოქსიკურ დაზიანებებთან, გლიურ აქტივაციასთან, მიტოქონტრიულ დარღვევებთან, ჰემატოენცეფალური ბარიერის დისფუნქციასთან და ნეიროიმუნურ ურთიერთობებთან (Crupi et al., 2019; Dong et al., 2009). გლუტამატის ჭარბი გამოთავისუფლება შესაძლოა იყოს თავის ტვინისთვის ტოქსიკური და დაკავშირებულია მრავალ ნეიროდეგენერაციულ დაავადებასთან, როგორიცაა ალცჰაიმერის დაავადება, ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზი და ჰანტინგტონის დაავადება (Lewerenz & Maher, 2015). გლუტამატის ექსციტოტოქსიკურობა ასოცირებულია ძლიერი სტრესის ზემოქმედებასთან, გლუტამატის ჭარბ გამოყოფასთან და უკუმიტაცებასთან, რაც ნაჩვენებია განსხვავებული სტრესის ზემოქმედების ქვეშ მყოფი ვირთაგვების ტვინის ისეთ უბნებში, როგორიცაა ფრონტალური ქერქი და ჰიპოკამპი (Moghaddam, 1993). ასევე ზრდადია მტკიცებულებები, რომ გლუტამატერგული ტრანსმისიის ანომალიები ინტენსიურად ჩართულია მრავალი ფსიქიატრიული დარღვევების პათოგენეზში (მაგ., შიზოფრენია, ბიპოლარული დარღვევა და დეპრესიული დარღვევები) (C.-T. Li et al., 2017).

ჭარბი ექსტრაუჯრედული გლუტამატი იწვევს იონოტროპული გლუტამატის რეცეპტორების გახანგრძლივებულ აქტივაციას, განსაკუთრებით NMDA და AMPA რეცეპტორების. შედეგად ხდება Ca^{2+} -ის ჭარბი შეღწევა, ვითარდება ოქსიდაციური სტრესი, მიტოქონდრიული დისფუნქცია და უჯრედული სიკვდილის გზების გააქტივება (R. Wang & Reddy, 2017). სინაფსური NMDA რეცეპტორის აქტივობა ძირითადად მონაწილეობს ნეირონული გადარჩენის და პლასტიურობის მექანიზმებში. ამის საპირისპიროდ, ექსტრასინაფსური NMDA რეცეპტორის აქტივაცია თრგუნავს CREB-დამოკიდებულ გენთა ექსპრესიას, ამცირებს ნეიროტროპულ პროცესებს და ხელს უწყობს მიტოქონდრიული დისფუნქციების და სტრუქტურული დეგენერაციების განვითარებას (Bading, 2017).

თანამედროვე პერიოდში ჩატარებული კვლევები ასევე აჩვენებს, რომ GluN2B სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორები და TRPM4 ასოცირებული უჯრედული სიკვდილის სასიგნალო კომპლექსები მონაწილეობენ ექსტრასინაფსური NMDA რეცეპტორებით გაშუალებულ ტოქსიკურობაში (Yan et al., 2020). გლუტამატის იონოტროპული რეცეპტორების დისფუნქცია დაკავშირებულია ისეთი დარღვევების განვითარებასთან, როგორიცაა გაფანტული სკლეროზი და ალცჰაიმერის დაავადება, რომლებსაც აკავშირებს გარკვეული საერთო მექანიზმები, მათ შორის გლუტამატის შემცირებული კლირენსი, ექსტრასინაფსური NMDA რეცეპტორების უპირატესი აქტივაცია, მიტოქონდრიული დისფუნქცია და ანთებითი მოდულაცია. აღნიშნული მექანიზმების შედეგად ვითარდება სინაფსების დანაკარგი, აქსონის დაზიანება და ნეიროდეგენერაცია (Hefendehl et al., 2016; Zott et al., 2019).

მეტაბოტროპული გლუტამატის რეცეპტორების დისრეგულაციის შედეგად ვითარდება პათოლოგიური ამპლიფიკაცია ან გლუტამატის სიგნალის გაუმართავი დათრგუნვა (Niswender & Conn, 2010b). I ჯგუფის mGluR რეცეპტორების (mGluR1 და mGluR5) არანორმალური აქტივაცია აძლიერებს შიდაუჯრედული კალციუმის სიგნალს, ხელს უწყობს გრძელვადიანი სინაფსური დეპრესიის განვითარებას და დენდრიტული სტრუქტურის რემოდელირებას (Altinbilek & Manahan-Vaughan, 2009). პათოლოგიური მდგომარეობების დროს I ჯგუფის mGluR მდგრად სიგნალს შეუძლია გაამწვავოს

ექსციტოტოქსიკური დაზიანება და სინაფსური აქტივობის დაკარგვა (Ribeiro et al., 2014). II და III ჯგუფის ინჰიბიტორული mGluR შემცირებული ფუნქციონირების შედეგად ითრგუნება პრესინაფსური უკუკავშირის კონტროლი, რის შედეგადაც ვითარდება გლუტამატის ჭარბი გამონთავისუფლება და ზემოთაღწერილი ამაგზნებელი სიგნალის დისბალანსი (Chiechio & Nicoletti, 2012).

mGluR-დამოკიდებული შეფერხებები ჩართულია მრავალ ნევროლოგიურ დარღვევაში. ალცჰაიმერის დაავადებაში, ცვლილებები mGluR სიგნალში ჩართულია ამილოიდ- β -ასოცირებულ სინაფსურ ტოქსიკურობასთან და გლუტამატის აბნორმალურ გამონთავისუფლებასთან დაკავშირებულ პროცესებში (Gu et al., 2014). პარკინსონის დაავადებაში, დარღვეული ინჰიბიტორული mGluR ფუნქცია აძლიერებს გლუტამატერგულ სტიმულაციას ბაზალური განგლიის წრედებში, რაც ხელს უწყობს მოტორულ დისფუნქციას და ნეიროდეგენერაციას (DeLong & Wichmann, 2015). ჰანტინგტონის დაავადებაში, პრესინაფსური mGluR-ით გაშუალებული შეფერხებული კონტროლი ზრდის სტრიატუმის პერიფერიულ ქსოვილში ნეირონების მომატებულ ექსციტოტოქსიკურობის მიმართ დაუცველობას (Schiefer et al., 2004).

გლუტამატის ტრანსპორტერის (EAAT2) შემცირებული ექსპრესია ან ფუნქცია ზრდის ექსტრაუჯრედული გლუტამატის დონეს და აძლიერებს ნეირონულ დაუცველობას (McKeown et al., 2012). EAAT2 მომატებული ექსპრესია ნანახია ასევე ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზის დროს და ასოცირებულია მოტორული ნეირონების დეგენერაციასთან. ტრანსპორტერის ნორმალური ფუნქციის დარღვევა ასევე ნანახია ინსულტის, პარკინსონის დაავადების, ეპილეფსიის, ალცჰაიმერის დაავადების და დეპრესიის დროს (K. Takahashi et al., 2015).

ზემოთაღწერილი გლუტამატერგული სისტემის დარღვევის მონაცემებთან თანხვედრაშია რამდენიმე ექსპერიმენტული კვლევა, რომელიც მიუთითებს, რომ DEHP-ის ზემოქმედება იწვევს დეპრესიის და შფოთვის მსგავს ფენოტიპებს, რომლებიც მჭიდროდ არის დაკავშირებული დაქვეითებულ გლუტამატერგულ ნეიროტრანსმისიასთან.

DEHP-ის საკვები რაციონიდან ზემოქმედება შესაბამისი დოზებით (2, 20 და 200 მგ/კგ/დღე) 30 დღის მანძილზე საკმარისი იყო შფოთვის, სასოწარკვეთის, ანჰედონიის და სოციალური ურთიერთობების დეფიციტების გამოსაწვევად ზრდასრულ თაგვებში. გასათვალისწინებელია, რომ აღნიშნული დოზა ზოგ შემთხვევაში შედარებით მცირე იყო ადამიანზე ყოველდღიური ზემოქმედების დოზაზე. ბიოქიმიურ და ნერვული წრედების დონეზე, DEHP გამოწვეული ქცევითი ცვლილებები მჭიდროდ იყო ასოცირებული ასტროციტ-ნეირონში გლუტამატ-გლუტამინის ციკლის დარღვევასთან მედიალურ პრეფრონტალურ ქერქში. DEHP-ის ზემოქმედების შედეგად შემცირდა გლუტამინსინთაზის აქტივობა, რამაც გამოიწვია გლუტამატის და გლუტამინის შემცირებული დონე მედიალურ პრეფრონტალურ ქერქში და პლაზმაში. აღნიშნულ შედეგებს თან ახლდა სპონტანური ამაღნებელი პოსტსინაფსური დენების (sEPSCs) შემცირება და გლუტამატერგულ ნეირონებში შემცირებული აქტივობის სიხშირე, რაც მიუთითებს ჰიპოაქტიურ გლუტამატერგულ სიგნალზე (Son et al., 2018). აღნიშნული კვლევის მონაცემები პირდაპირ აკავშირებს DEHP-ის ზემოქმედებას პოსტსინაფსური გლუტამატის დაქვეითებულ ხელმისაწვდომობასთან და პოსტსინაფსური აგზნების შემცირებულ სტიმულაციასთან (Kang et al., 2021a).

მნიშვნელოვანია, რომ ეს პატერნი მჭიდროდ კავშირშია გლუტამატერგულ დისფუნქციასთან, რომელიც შეინიშნება ქრონიკული სტრესით გამოწვეული დეპრესიის მოდელებში, სადაც ცენტრალური მექანიზმებია გლუტამატ-გლუტამინის ციკლის დარღვევა და გლუტამინსინთაზის შემცირებული აქტივობა (Baek et al., 2019, 2020). ორივე შემთხვევაში, DEHP-ის და სტრესის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ცხოველებში, აღინიშნება მომატებული კორტიკოსტერონი და ოქსიდაციური/ნიტროზაციული სტრესი (ROS/RNS), რაც დამატებით ადასტურებს სტრესთან დაკავშირებული გლუტამატერგული მექანიზმის კონვერგენციას (Hage & Azar, 2012; Moylan et al., 2014). აღნიშნული მონაცემების შედეგად შეგვიძლია გამოვთქვათ ვარაუდი, რომ DEHP მოქმედებს გარემოს ქრონიკული სტრესორის სახით, რომელიც იწვევს დეპრესიულ ფენოტიპებს გლუტამატერგული სასიგნალო სისტემის ჰიპოფუნქციის მეშვეობით.

გრძელვადიანი ზემოქმედების შესწავლა აღნიშნულ დასკვნას უფრო აძლიერებს. DEHP ქრონიკული ზემოქმედება დღიური ზემოქმედების ლიმიტის (DEL) ექვივალენტი დონეებით (2 და 20 მგ/კგ/დღე) იწვევს მკვეთრ დეპრესიულ ქცევას, სოციალურ დეფიციტს და კოგნიტურ დარღვევებს დასწავლასა და მეხსიერებაში. ეს ეფექტები ასევე ასოცირებულია გლუტამატის და გლუტამინის შემცირებულ დონეებთან მედიალურ პრეფრონტალურ ქერქში და ჰიპოკამპში. ეფექტები ასევე მოიცავს c-Fos-ის შემცირებულ ექსპრესიას და სპონტანური ამაღუნებული პოსტინაფსური აქტივობის დაქვეითებულ დონეს, რაც მიუთითებს გლუტამატერგული ნეირონული აქტივობის ფართომასშტაბიან დათრგუნვას (Duman, 2014; Son et al., 2018). აღსანიშნავია, რომ ნეიროქცევიტი დარღვევების სიძლიერე უფრო მჭიდროდ იყო დაკავშირებული ზემოქმედების ხანგრძლივობასთან, ვიდრე დოზასთან, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ქრონიკული ზემოქმედება დაბალი დოზით მნიშვნელოვან ნეიროფსიქიატრიულ რისკს წარმოადგენს (Kang et al., 2023).

დამატებითი მტკიცებულება მიუთითებს იონოტროპული გლუტამატის რეცეპტორების ჩართულობაზე DEHP-ით გამოწვეულ შფოთვაში. DEHP-ის ზემოქმედება 50 და 200 მგ/კგ/დღეში დოზით ცხოვრების ადრეულ ეტაპზე იწვევს შფოთვის მსგავს ქცევას ვირთაგვებში. აღნიშნული ეფექტი იხსნება MK-801 ზემოქმედების შემდეგ, რომელიც წარმოადგენს NMDA რეცეპტორების არაკონკურენტულ ანტაგონისტს. ეს მიუთითებს NMDA რეცეპტორებზე დამოკიდებული მექანიზმების ჩართულობაზე შფოთვითი პროცესების განვითარებაში. აღნიშნული კვლევა აჩვენებს, რომ NMDA რეცეპტორების სიგნალის მოდულაციის შედეგად შესაძლოა ნორმალიზდეს DEHP-ით გამოწვეული შფოთვითი ფენოტიპები (Silvia Carbone, 2019).

ამგვარად, არსებული ექსპერიმენტული მონაცემები ადასტურებს DEHP-ის როლს ნეიროქცევიტი დარღვევების გამოწვევაში გლუტამატერგული ნეიროტრანსმისიის დაზიანების მეშვეობით. განსაკუთრებით საყურადღებოა გლუტამატ-გლუტამინის ციკლის დათრგუნვა და შემცირებული ამაღუნებული სინაფსური აქტივობა მედიალურ პრეფრონტალურ ქერქსა და ჰიპოკამპში. მიუხედავად ამ მონაცემებისა, მიმდინარე პერიოდში არსებული ცოდნა ამ მექანიზმების შესახებ მაინც შეზღუდული რჩება. აღინიშნება

კრიტიკული ხარვეზები კუმულაციურ კვლევაში, დაუცველ პრენატალურ და პერინატალურ პერიოდში ზემოქმედების შეფასებაში. დამატებითად, ტოქსიკურობის მოლეკულური მექანიზმის კვლევები, რომლის ფარგლებშიც დგინდება პირდაპირი კავშირი DEHP-ს და გლუტამატის რეცეპტორების სპეციფიურ სუბტიპებს, ტრანსპორტერებს და გრძელვადიანი სინაფსური რემოდელირებას შორის, დღესდღეობით არ მოიპოვება.

1.3.4 ცილა-ცილოვანი ურთიერთობები

ტოქსიკანტების ნეიროტოქსიკური ზემოქმედებისას კონკრეტული ცილის ან სასიგნალო გზების აქტივობის ცვლილებები საკვანძო როლს თამაშობს. თუმცა ხშირ შემთხვევაში ტოქსიკურობას განსაზღვრავს ასევე ცვლილებები ცილა-ცილოვან ურთიერთობებში (PPI). ცილა-ცილოვანი ურთიერთობები გულისხმობს მოლეკულების სპეციფიურ ურთიერთობებს, რომლებიც ყალიბდება ახლოს ლოკალიზებულ ცილებს ან ცილების ნაწილებს შორის. ასეთი ურთიერთობები განისაზღვრება ცილების სტრუქტურით და მნიშვნელოვანია ისეთი პროცესებისთვის, როგორიცაა კატალიზი, აქტივობის რეგულაცია და კომპლექსური სტრუქტურების აწყობა. ცილა-ცილოვანი ურთიერთობები დინამიურია და აუცილებელია ბიოლოგიურ სისტემებში ცილების ფუნქციური როლის გასაგებად (Rao et al., 2014).

ცილა-ცილოვანი ურთიერთობები ბიოლოგიური პროცესების ფართო სპექტრს მოიცავს, მათ შორის უჯრედებს შორის ურთიერთობებს, მეტაბოლიზმის და განვითარების კონტროლს, დნმ-ის რეპლიკაციას, ტრანსკრიფციას, ცილის სინთეზს, უჯრედშიდა ტრანსპორტს და სიგნალის ტრანსდუქციას (P. Braun & Gingras, 2012). PPI მოდელის შესწავლა გამუდმებით იზრდება და ხდება სისტემური ბიოლოგიის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ობიექტი. რადიკალების გვერდითი ჯაჭვების არაკოვანლენტური კონტაქტი წარმოადგენს საფუძველს ცილების ფოლდინგისთვის, ცილების აწყობასა და ცილა-ცილოვანი ურთიერთობებისთვის (Ofraim & Rost, 2003). ტიპურად საკუთარი ფუნქციების შესრულებისას ცილები იშვიათად მოქმედებენ იზოლირებულად *in vivo*

(Yanagida, 2002). გამოვლინდა, რომ ცილების 80%-ზე მეტი ოპერირებს კომპლექსებში, რაც უჯრედული ფუნქციონირებისთვის ცილა-ცილოვან ურთიერთობებს უფრო მნიშვნელოვანს ხდის (Berggård et al., 2007).

PPI დარღვევები წარმოადგენს პათოლოგიური პროცესების განვითარების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მექანიზმს. ცილოვანი კომპლექსების შეცვლილი ფორმირება ხელს უწყობს ნეიროდეგენერაციული დაავადებების, სიმსივნეების და იმუნური დისფუნქციების განვითარებას (Loregian et al., 2002). ცილა-ცილოვანი ქსელების ცვლილებებმა შეიძლება შეაფერხონ სიგნალის სიზუსტე, მოახდინონ სტრუქტურული წყობის დესტაბილიზაცია, გენთა ექსპრესიის დისრეგულაცია და უჯრედული გადარჩენის და აპოპტოზის პროცესებს შორის ბალანსის გადახრა (Dunker et al., 2005).

ცილოვანი კომპლექსები რეგულირდება ურთიერთობების შედარებით მცირე ფორმატით, სადაც კავშირის წარმოქმნას განსაზღვრავს საკვანძო რადიკალების შეზღუდული რაოდენობა (von Mering et al., 2002). შედეგად, მცირე სტრუქტურულმა ან ქიმიურმა დარღვევებმა შეიძლება გამოიწვიოს არაპროპორციული ფუნქციური ეფექტები, მათ შორის კომპლექსების შესუსტებული სტაბილობა, სიგნალის შეცვლილი მიმართულება ან ცილოვანი კომპლექსის სრული მოშლა. აღნიშნული თვისებებიდან გამომდინარე ცილა-ცილოვანი ურთიერთობები განსაკუთრებით მგრძნობიარეა გარემოს და ქიმიური სტრესორების მიმართ (Fragoza et al., 2019).

PPI დარღვევები ასევე მჭიდროდ არის დაკავშირებული აპოპტოზთან და სტრესის საპასუხო პროცესებთან. Bcl-2 ოჯახის ცილებს, p53 და მათ რეგულატორულ პარტნიორებს კასპაზასთან ასოცირებულ კომპლექსებთან ურთიერთობები საზღვრავს თუ რომელ სასიგნალო გზას გააქტიურებს უჯრედი - გადარჩენის თუ დაპროგრამებული უჯრედული სიკვდილის. ამგვარად, აღნიშნული კომპლექსების დარღვევის შედეგად უჯრედში შესაძლოა განვითარდეს ქსოვილის დაზიანება ან დაიწყოს უკონტროლო პროლიფერაცია (Vousden & Lu, 2002).

სასიგნალო გზებში ცილა-ცილოვანი ურთიერთობები არეგულირებს ლიგანდ-რეცეპტორის ურთიერთობებს, რეცეპტორების ოლიგომერიზაციას და დაღმავალი

სიგნალის გავრცელებას. აღნიშნული ურთიერთობების დარღვევები ცვლის ზრდის ფაქტორის, ციტოკინების და ჰორმონების სიგნალს, რაც იწვევს ანომალურ უჯრედულ სიკვდილს, ანთებას და დარღვეულ ადაპტაციურ პასუხს (Desai & Stork, 2022).

სისტემურ დონეზე, კოორდინირებული PPI ქსელები აუცილებელია უჯრედული ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად. ქიმიური ან ოქსიდაციური სტრესი, ენდოკრინული სისტემის დარღვევა და მეტაბოლური დისბალანსი იწვევს ცილოვანი კომპლექსების დესტაბილიზაციას, რაც შემდგომ არღვევს სასიგნალო გზების სწორ წარმართვას და იწვევს უჯრედული გზების ფუნქციურ განცალკევებას. ცილა-ცილოვანი დარღვევები სისტემურ დონეზე მიუთითებს მოქმედების მექანიზმის კავშირზე გარემო ფაქტორების ზემოქმედებასა და გრძელვადიან უჯრედულ დისფუნქციებს შორის (Durham et al., 2023).

ამჟამად ცილა-ცილოვან ურთიერთობებზე DEHP-ის პირდაპირი ზემოქმედების შესახებ მონაცემები საკმაოდ მწირია. თუმცა ინტერესი ზრდადია და აღნიშნული პლასტიფიკატორი სულ უფრო ხშირად კვლევებში აღიარებულია, როგორც ცილა-ცილოვანი ურთიერთობების დამღრვევი ბიოლოგიურ სისტემებში. სასიგნალო ქსელების ტოქსიკოლოგიის და ტრანსკრიპტომის კვლევები აჩვენებს, რომ DEHP-ის ზემოქმედება ცვლის სიგნალის ისეთ საკვანძო კომპონენტებს, როგორიცაა EGFR, STAT3, JUN, FOS და HSP90AA1, რაც იწვევს სტრესზე დაქვეითებულ პასუხს და ზრდის უჯრედული პროლიფერაციის, უჯრედული ციკლის კონტროლის და აპოპტოზის რეგულაციას ღვიძლში ორსულობის დროს. ძვლის ქსოვილში, მოლეკულური დოკინგის ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ DEHP უკავშირდება ძვლის მეტაბოლიზმში ჩართულ ცილებს, რითაც არღვევს სტრუქტურულ ცილა-ცილოვან ურთიერთობებს, რომლებიც აუცილებელია ძვლის მთლიანობის შენარჩუნებისთვის (W. Wang et al., 2025).

ნეიროგანვითარების კვლევის ფარგლებში გამოვლინდა, რომ DEHP ცვლის სინაფსური ცილების ექსპრესიას ოქსიდაციური სტრესის განვითარების და პეროქსიდაციის მეშვეობით, რითაც იწვევს კრიტიკულ დარღვევებს ცილა-ცილოვან ურთიერთობებში, რომლებიც ჩართულია სინაფსურ პლასტიურობასა და კოგნიტურ ფუნქციაში (S. Wang et al., 2017b). ბოლო დეკადებში ჩატარებული მიმოხილვა ხაზს

უსვამს იმ ფაქტს, რომ DEHP-ის ზემოქმედება დაკავშირებულია მეტაბოლურ და ნეიროგანვითარების დარღვევებთან, რომელთა მექანიზმებიც მოიცავს ჩარევას იმ ცილოვან ქსელებში, რომლებიც არეგულირებენ ნეირონულ სიგნალს და დიფერენციაციას (W. Wang et al., 2025). გარდა ამისა, DEHP პრენატალური ზემოქმედება ასოცირდება თაობების მანძილზე მიმდინარე ნევროლოგიურ ეფექტებთან, რაც საფუძველს გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ დარღვეული ცილა-ცილოვანი ურთიერთობები შესაძლოა მონაწილეობდეს გრძელვადიან ეპიგენეტიკურ და სასიგნალო ცვლილებებში თაობებს შორის (Tran et al., 2023b).

ერთად ეს მტკიცებულებები მიუთითებს იმაზე, რომ DEHP შესაძლოა თრგუნავდეს ცილა-ცილოვან ურთიერთობებს განსხვავებულ ქსოვილებში. PPI დარღვევების დამატებითი შესწავლა მოგვცემს საშუალებას დავადგინოთ პლასტიფიკატორების მოქმედების მექანიზმი, რომელიც საფუძველად უდევს ჯანმრთელობის კომპლექსური უარყოფითი შედეგების განვითარებას.

თავი II. მასალა და მეთოდები

2.1 კვლევის ნებართვა ეთიკის კომიტეტისგან

საცდელი ცხოველების მოვლა ექსპერიმენტული პროცედურების დროს ჩატარდა ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის კვლევითი პროექტების ეთიკის კომისიის (დასკვნის წერილი R/294-23) და სამეცნიერო მიზნებისთვის ცხოველების დაცვის ევროპის საბჭოს დირექტივის 2010/63/EU რეკომენდაციების მიხედვით.

2.2 პრენატალური ზემოქმედება

ზრდასრული მამრი (350 – 400 გ) და მდედრი (200 – 250 გ) ვისტარის ხაზის თეთრი ვირთაგვები მიღებული იყო ივანე ბერიტაშვილის სახელობის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის გასამრავლებელი ხაზიდან (თბილისი, საქართველო). ყველა ცხოველი დაექვემდებარა იძულებითი ცურვის ტესტს უკიდურესად განსხვავებული ქცევითი ფენოტიპის მქონე ვირთაგვების გამოსარიცხად, რათა თავი აგვერიდებინა შესაძლო შემდგომ კვლევაზე თანდაყოლილი ფიზიოლოგიური ან ნეიროფსიქიატრიული დარღვევების გავლენისთვის. შერჩეული ვირთაგვები განთავსდნენ ჯგუფებად კონტროლირებადი ტემპერატურის პირობებში ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$) 12 საათიანი სინათლის/სიბნელის ციკლით, კვებისადმი და წყლისადმი შეუზღუდავი წვდომით.

კუჭნაწლავიდან აბსორბირებული დი(2-ეთილჰექსილ) ფტალატის (DEHP) პრენატალური ეფექტების შესაფასებლად, შერჩეულ მდედრ ვირთაგვებს მიეწოდებოდათ 500 მგ/კგ/დღეში დოზით DEHP, რომელიც განზავებული იყო სასმელ წყალში. დოზირების ეს რეჟიმი შედგენილი იქნა ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით ჩატარებულ კვლევებზე დაყრდნობით (Hsu et al., 2021; Rowdhwal & Chen, 2018; Schmidt et al., 2012) იმისთვის, რომ განხორციელდეს მაღალი დოზებით ზემოქმედების სცენარის სიმულაცია (მაგ. სამედიცინო პროცედურების დროს ან პროფესიული კონტაქტისას), მღრღნელებში DEHP უფრო სწრაფი მეტაბოლიზმის გათვალისწინებით (Dutta et al., 2020). DEHP ზემოქმედება იწყებოდა დაწყვილებიდან სამი დღის შემდეგ, შეჯვარების დადასტურების შემთხვევაში. საკონტროლო ჯგუფის მდედრები ღებულობდნენ მხოლოდ სასმელ წყალს იგივე მოცულობით.

ორსულობის დადასტურება მოხდა სხეულის წონის ყოველდღიური მონიტორინგით. საშუალო გესტაციური ხანგრძლივობა შეადგენდა 20-25 დღეს, ექსპერიმენტულ ჯგუფებს შორის შესამჩნევი განსხვავების გარეშე. ცხოველები განთავსებულები იყვნენ პოლიკარბონატის გალიებში უჟანგავი ფოლადის თავსახურით, ხის ნახერხით ქვეშაგისთვის და წყლისთვის შუშის ბოთლების გამოყენებით, რაც

განაპირობებდა გარემოდან ფტალატებით დაბინძურების მინიმიზაციას. DEHP მიწოდება შეწყდა მშობიარობის შემდგომ მყისიერად ლაქტაციის დროს ზემოქმედების ასარიდებლად. ფტალატების ზემოქმედების ლაქტაციამდე შეჩერებით, თავი ავარიდეთ პოსტნატალურ ზემოქმედებას დედის რძით - ამგვარად ყველა ნაწილი ცვლილება გამორჩეულად DEHP პრენატალური ზემოქმედებით არის განპირობებული.

თითოეული მდედრი ვირთაგვის ნაყარი საშუალოდ შეადგენდა 10 ± 2 ნაშიერს (რაოდენობა არ განსახვავდებოდა ჯგუფების მიხედვით). ნაშიერების მშობლებისგან განცალკევება მოხდა პოსტნატალური განვითარების 21-ე დღეს. ამის შემდეგ ისინი განთავსდნენ მცირე ჯგუფებად, სადაც თითოეულ გალიაში მაქსიმუმ 5 ცხოველი იმყოფებოდა. ერთსა და იმავე სქესის ვირთაგვა იმყოფებოდა იდენტური გარემო ფაქტორების ზემოქმედების ქვეშ ($20-22^{\circ}\text{C}$ ტემპერატურა, 12-12 საათიანი სინათლე/სიბნელეს ციკლი, სტანდარტული დიეტა და შეუზღუდავი წყალი). დაბადების შემდგომ ჯგუფებს შორის წონაში მკვეთრი ცვლილებები არ აღინიშნებოდა, თუმცა 10 კვირის ასაკში DEHP-ის ზემოქმედების ქვეშ მყოფმა მამრმა ვირთაგვებმა გამოავლინეს $10 \pm 3\%$ სხეულის წონის მატება შესაბამის კონტროლთან შედარებით.

ექსპერიმენტების მომდევნო სერიებში ჩართული იყო მამრი ნაშიერები, რომლებზეც მოვახდინეთ ძირითადი ფოკუსირება ($n=16$ საკონტროლო ჯგუფში; $n= 24$ DEHP პრენატალური ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ჯგუფში). ქცევითი ტესტის შემდგომ ბიოქიმიურ ექსპერიმენტებში თითოეული ჯგუფისთვის ოთხ-ოთხი ცხოველის თავის ტვინის ნიმუშები შემთხვევითობის პრინციპით იყო შერჩეული. ექსპერიმენტების ბოლო სერიაში ჩართული იყო მამრი და მდედრი ნაშიერები სქესზე დამოკიდებული ცვლილებების დადგენის მიზნით.

2.3 ქცევითი ტესტები

ნაშიერების მიერ 10 კვირის ასაკის მიღწევისთანავე, ჩატარდა შემდეგი ქცევითი ტესტები:

ღია ველის ტესტი: ექსპერიმენტული ტესტი, რომელიც გამოიყენება ზოგადი კოგნიციის და შფოთვის დონის შესაფასებლად. ტესტი ჩატარდა 1 მ² ფართობის კვადრატის ფორმის თეთრ საექსპერიმენტო ველზე. ველის ძირზე იყო 25 მცირე ზომის კვადრატის მარკირება. ცხოველები მოთავსდნენ საცდელ სივრცეში სადაც მიმდინარეობდა ვიდეოჩაწერა და 10 წუთის მანძილზე იმყოფებოდნენ სიჩუმეში მოძრაობის სრული თავისუფლებით. ჩანაწერები შემდეგ პარამეტრებზე იყო გაანალიზებული ANY-maze Software მეშვეობით (Stoelting Co., აშშ): უკანა თათებზე მდგომარეობაში ადგომების რაოდენობები, გრუმინგის დრო, ხაზების გადაკვეთა და ცენტრში გატარებული დრო (Seibenhener & Wooten, 2015).

შემდგომ ჩატარდა **ახალი ობიექტის ამოცნობის ტესტი**, რომელიც წარმოადგენს დასწავლის და მეხსიერების სხვადასხვა ასპექტების ფართოდ გავრცელებულ ქცევით ექსპერიმენტს. შეფასება მიმდინარეობდა 50 სმ² კვადრატებში სამი დღის განმავლობაში. ტესტის პირველ დღეს, ობიექტები გადიოდნენ ჰაბიტუაციის პერიოდს 5 წუთის მანძილზე. ეს პროცესი აუცილებელია სივრცის გასაცნობად. მეორე დღეს, ორი იდენტური ობიექტი თავსდება დიაგონალზე ერთმანეთის პირისპირ. მესამე დღეს, ერთ-ერთი ობიექტი იცვლებოდა სხვა ფერის და ფორმის, თუმცა მსგავსი ზომის ობიექტად. მეორე და მესამე დღის ექსპერიმენტები იწერებოდა. ჩანაწერები გაანალიზდა შემდეგი პარამეტრების გათვალისწინებით: ლატენცია ობიექტისადმი (ხანგრძლივობა, რომელსაც ვირთავსა საჭიროებს პირველ ობიექტამდე მისასვლელად), ახალი ობიექტისისთვის უპირატესობის მინიჭება, ობიექტებზე დაკვირვების დრო და ერთი ობიექტიდან მეორემდე გადანაცვლებების რაოდენობა (Lueptow, 2017).

ამაღლებული ჯვარედინი ლაბირინთი გამოიყენება ნეირობიოლოგიური შფოთვის დონის შესაფასებლად. ხელსაწყო წარმოადგენს ჯვარედინი ფორმის ლაბირინთს, რომელიც იატაკიდან მინიმუმ 1 მეტრის სიმაღლეზე არის მოთავსებული. მას გააჩნია ორი პირისპირ მოთავსებული დახურული შავი ფერის ტოტი, ორი თეთრი ფერის ღია ტოტი და ცენტრალური სივრცე. ექსპერიმენტის დასაწყებად ვირთავსა თავსდება ცენტრალურ სივრცეში, რის შემდეგაც ლაბირინთის სივრცეში მოძრაობა

არ ეზღუდებოდა. ტესტის დროს მიმდინარეობდა ვიდეოჩაწერა და ტესტის დრო შეადგენდა 10 წუთს. ცდის შედეგად ფასდებოდა შემდეგი პარამეტრები: ღია სივრცეში გატარებული დრო, დახურულ სივრცეში გატარებული დრო და ცენტრალურ სივრცეში გატარებული დრო (Walf & Frye, 2007).

2.4 დეკაპიტაცია და ტვინის სტრუქტურების იზოლაცია

ქცევითი ტესტების ჩატარების შემდგომ დაზადებიდან მეთერთმეტე კვირას მოვახდინეთ ვირთაგვების ევთანაზია სწრაფი დეკაპიტაციის მეთოდით, სადაც გამოვიყენეთ ხელით მართული გილიოტინა. ევთანაზიისთვის შეირჩა დეკაპიტაციის მეთოდი AVMA (ამერიკული ვეტერინელური სამედიცინო ასოციაციის) ცხოველების ევთანაზიის გაიდლაინების მიხედვით (AVMA, 2020 გამომცემლობა) რათა შემდგომი ანალიზებისთვის შენარჩუნებულიყო თავის ტვინისა და მისი უნიკალური უბნების ნატიფი ანატომიური მთლიანობა და ბიოქიმიური ექსპერიმენტების მსვლელობისას არიდებულიყო ქიმიური დაბინძურება (Steven Leary et al., 2020). ყოველი გამოყენების შემდეგ ჯვარედინი დაბინძურების ასარიდებლად დეკაპიტაციის ხელსაწყოები იწმინებოდა ეთანოლით და წყლით ყოველგვარი ბიოლოგიური სითხისგან და შემდგომ მშრალდებოდა. იზოლირების შემდეგ თავის ტვინები დაუყოვნებლივ თავსდებოდა ყინულზე და ცალკევდებოდა წინასწარ შერჩეული ტვინის სტრუქტურები: ჰიპოკამპი, პრეფრონტალური ქერქი და ჰიპოთალამუსი. აღნიშნული სტრუქტურები შეირჩა ფტალატებზე მანამდე ჩატარებული კვლევების და თავის ტვინში მათი ფუნქციის მიხედვით (Barakat et al., 2018).

2.5 სუბუჯრედული ფრაქციონირება

სუბუჯრედული ფრაქციების მიღება მოხდა Won et. al მეთოდოლოგიის მიხედვით (Won et al., 2016). მოვახდინეთ ახლად იზოლირებული თავის ტვინის სტრუქტურების ჰომოგენიზაცია ცივი TEVP ბუფერის გამოყენებით 320 mM საქაროზას დამატებით, რომელიც შეიცავს 10 mM Tris-HCl (pH 7.5), 5 mM EDTA, 1 mM DTT, 1 mM PMSF და პროტეაზას ინჰიბიტორის კოქტეილს. ყველა მომდევნო ეტაპი ჩატარდა 4°C

ტემპერატურაზე. ჰომოგენატი დაცენტრიფუგირდა 1000 x g 10 წუთის მანძილზე, ნალექი შევინახეთ ბირთვული ფრაქციის მისაღებად. მიღებული სუპერნატანტი შემდეგ დაცენტრიფუგირდა 12000 x g 20 წუთის მანძილზე და სუპერნატანტი შემდგომი ექსპერიმენტებისთვის შენახული იყო -80°C ტემპერატურაზე, როგორც ციტოზოლური ფრაქცია. შემდგომ ეტაპზე ნალექი დავარესუსპენდირეთ 1:2 მოცულობის პროპორციით 35.6 mM საქაროზას შემცველ TEVP ბუფერის დამატებით, დავაინკუბირეთ 30 წუთი და კვლავ დავაცენტრიფუგირეთ ნიმუში 25 000 x g 20 წუთის მანძილზე. ექსტრასინაფსური ცილების ფრაქციის მისაღებად, ნალექი კიდევ ერთხელ დავარესუსპენდირეთ 1:3 პროპორციით 1% Triton X-100 შემცველი TEVP ბუფერის დამატებით. ექსტრასინაფსური ცილების სოლუბილიზაცია მიმდინარეობდა 30 წუთის მანძილზე 4 °C, რასაც მოჰყვებოდა 30 წუთიანი ცენტრიფუგირება 33 000 x g-ზე. შემდეგ ექსპერიმენტებში მიღებული სუპერნატანტი გამოიყენებოდა, როგორც „ექსტრასინაფსური ცილოვანი ფრაქცია“. ნალექი კვლავ დავარესუსპენდირეთ 1:3 პროპორციით 1% SDS შემცველი TEVP ბუფერის დამატებით სინაფსური (პოსტსინაფსური სიმკვრივით (PSD) გამდიდრებული) ცილოვანი ფრაქციის სოლუბილიზაციისთვის. რესუსპენდირებას მოყვებოდა 2 საათიანი ინკუბაცია 37°C-ზე მუდმივი, ზომიერი ვორტექსირებით. საბოლოოდ, ნიმუშები დავაცენტრიფუგირეთ 30 წუთის მანძილზე 100,000 x g-ზე და საბოლოო სუპერნატანტი გამოვიყენეთ, როგორც „სინაფსური ცილოვანი ფრაქცია“. შემდგომი ტესტების ჩატარებამდე, ყველა სოლუბილიზებული ცილოვანი ფრაქციები ინახებოდა ულტრა დაბალ ტემპერატურაზე -80 °C ბიოსამედიცინო საყინულეში [Arctiko Ltd. UK].

2.6 იმუნოპრეციპიტაცია

PTEN ანტისხეული [sc-7974, SantaCruz, აშშ] დაინკუბირდა ცილა A/G აგაროზასთან ლიზის ბუფერში (pH 7.2), რომელიც შეიცავს 20 mM HEPES, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 0.5 % Triton X-100 თითოეული ნიმუშის 1:200 განზავებით 2 საათის მანძილზე 4 °C მუდმივი ნელი ვორტექსირებით. ინკუბაციის შემდეგ მიღებული

ხსნარი დავყავით თანაბარ წილებად და დავაცენტრიფუგირეთ 20 წუთის მანძილზე 10 000 x g-ზე. თითოეულ ნალექში დამატებული იყო ნიმუშები ცილების ერთნაირი საერთო შემცველობით (60 მკგ), რის შემდგომ მოხდა ამ ნიმუშების ინკუბაცია 24 საათის მანძილზე 4°C ტემპერატურაზე მუდმივი შენჯღრევით. ინკუბაციის შემდეგ ნიმუშები დავაცენტრიფუგირეთ 10 წუთის მანძილზე 1000 x g-ზე. ანტიგენ-ანტისხეულის კავშირის დისოციაციისთვის მიღებულ ნალექში დამატებული იყო 100 mM გლიცინის ბუფერი (pH 3.0) და სანჯღრევლაზე სამ წუთიანი ინკუბაციის შემდეგ მოხდა ცენტრიფუგირება 10 000 x g-ზე 5 წუთის მანძილზე. მჟავიანობის გასანეიტრალეზად იზოლირებულ სუპერნატანტებს 1:10 პროპორციით დავუმატეთ 1 M Tris (pH 9.5) ბუფერი. საბოლოოდ მიღებული სოლუბატები დაექვემდებარა მომდევნო ანალიზს ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდის გამოყენებით.

2.7 ვესტერნ ბლოტინგი

ვესტერნ ბლოტინგის ექსპერიმენტის ჩასატარებლად გამოყენებული იქნა Abcam® ვესტერნ ბლოტინგის პროტოკოლი (*Western Blot Protocol*, 2020). სინაფსური და ექსტრასინაფსური მემბრანის ცილოვანი ფრაქციების ალიკვოტები (თითოეული შეიცავდა საერთო ცილების რაოდენობის დაახლოებით 20 მკგ და 30 მკგ შესაბამისად) საცდელი და საკონტროლო ჯგუფების ნიმუშების თანაბარი ცილების რაოდენობით დატანილი იყო 7.5-12% SDS გელებზე, სადაც ხდებოდა ცილების დაყოფა ელექტროფორეზის გზით. შემდგომ ეტაპზე მოვახდინეთ იზოლირებული ცილების ტრანსფერი გელიდან 0.45 მკმ ფორის მქონე ნიტროცელულოზის მემბრანაზე ელექტრობლოტინგის გამოყენებით. ცილების გამართული დატანის და ეფექტური ტრანსფერის დასადასტურებლად გამოყენებული იყო პონკო S საღებავი. მემბრანების მიერ ანტისხეულების არასპეციფიური დაკავშირების თავიდან ასარიდებლად ხდებოდა მათი ზედაპირის დაბლოკვა 5% BSA და 0.1% Tween-20 შემცველი TBS-ბუფერში (20 mM Tris HCl, 150 mM NaCl, pH 7.6) :: ოთახის ტემპერატურაზე 1 საათიანი ინკუბაციის გზით შემდეგი ანტისხეულების გამოყენებით:

ა) მიტოქონდრიულ ფრაქციებში - Mitofusin-2 [ab124773, Abcam, გაერთიანებული სამეფო]; Drp-1 [sc-101270, Santa Cruz Biotechnology, აშშ] და Nrf1 [sc-721, Santa Cruz Biotechnology, აშშ];

ბ) ჰიპოკამპის და პრეფრონტალური ქერქის სტრუქტურების ციტოზოლურ ფრაქციაში - p-Akt [sc-377556, Santa Cruz Biotechnology, აშშ], mTOR [sc-517464, Santa Cruz Biotechnology, აშშ], p-mTOR [sc-293133, Santa Cruz Biotechnology, აშშ] და PTEN [sc-7974, Santa Cruz Biotechnology, აშშ];

გ) ჰიპოკამპის სინაფსურ და ექსტრასინაფსურ ფრაქციებში - IP3R [sc-377518, Santa Cruz Biotechnology, აშშ], (PTEN [sc-7974, Santa Cruz Biotechnology, აშშ], NHERF [sc-71698, Santa Cruz Biotechnology, აშშ], EAAT2 [ab41621, Abcam, გაერთიანებული სამეფო], DRD3 [sc-374203, Santa Cruz Biotechnology, აშშ], AMPA [ab31232, Abcam, გაერთიანებული სამეფო], NMDA λ (GluN1) [sc-518053, Santa Cruz Biotechnology, აშშ], NMDA Σ 1 (GluN2A) [sc-1468, Santa Cruz Biotechnology, აშშ], NMDA Σ 2 (GluN2B) [sc-1469, Santa Cruz Biotechnology, აშშ], mGluR-5 [sc-47147, Santa Cruz Biotechnology, აშშ], CaMK II [sc13141, Santa Cruz Biotechnology, აშშ], p-CaMK II [sc-32289, Santa Cruz Biotechnology, აშშ]).

პირველადი ანტისხეულების განზავება TBS+T ბუფერში 5% ხარის ალბუმინის თანაობისას ხდებოდა მწარმოებლის პროტოკოლში მითითებული პროპორციის მიხედვით. ინკუბაციის შემდეგ მემბრანები სამჯერ ირეცხებოდა TBS+T ბუფერით და კვლავ დაინკუბირდა 20°C-ზე 1 საათის მანძილზე პირველადი ანტისხეულების მიმართ შემუშავებული პეროქსიდაზასთან კონიუგირებული შესაბამისი მეორადი ანტისხეულების გამოყენებით. მემბრანების საბოლოო გარეცხვის შემდეგ ხდებოდა ანტისხეულების იდენტიფიცირება გაძლიერებული ქემილუმინესცენციის აუტორადიოგრაფიის კიტის გამოყენებით (ECL კიტი, sc-2048, Santa Cruz Biotechnology, აშშ). იმუნობლოტების გასამჟღავნებლად გამოყენებული იყო აუდიოგრაფიული ფირები (Amersham, აშშ). მიღებული ფირების გაციფროების შემდეგ ხაზების ინტენსივობის რაოდენობრივი ანალიზი მოხდა Image Lite Studio პროგრამის 5.2.5 ვერსიით (Li-Cor, აშშ) .

2.8 ფოსფორილების გზის პროფილირების ანალიზი

მრავალი სასიგნალო ზის ფოსფორილების პროფილის ანალიზი ჩატარდა შესაბამისი C55 კიტის გამოყენებით (cat# AAH-PPP-1-4- Akt გზა, Raybiotech, აშშ) მწარმოებლის პროტოკოლის მიხედვით. პირველ ეტაპზე, კიტის მემბრანები დავაინკუბირეთ ბლოკირების ბუფერში 25 °C ტემპერატურაზე 30 წუთის მანძილზე, რასაც მოყვებოდა საკონტროლო და DEHP ჯგუფების ჰიპოკამპის უჯრედების 1-1 მლ ციტოზოლურ ფრაქციებთან ინკუბაცია მთელი ღამის მანძილზე 4 °C შემდეგ ეტაპზე მემბრანები ინკუბირდა ანტისხეულების აღმომჩენ კოქტეილში 2 საათის მანძილზე ოთახის ტემპერატურაზე მუდმივი შენჯღრევით. შემდგომ მემბრანები დაინკუბირდა ბოცვერის პირველადი ანტისხეულის მიმართ შემუშავებულ მეორად ანტისხეულთან ოთახის ტემპერატურაზე 2 საათის მანძილზე. გაძლიერებული ქემილუმინესცენციის აუტორადიოგრაფიის მეშვეობით სიგნალის განსასაზღვრად გამოვიყენეთ ECL კიტი sc-2048, SantaCruz Biotechnology, აშშ. იმუნობლოტების გასამჟღავნებლად გამოვიყენეთ აუდიოგრაფიის ფირები (Amersham, აშშ). მიღებული ფირების გაციფროების შემდეგ მოხდა სიგნალის ინტენსივობის ანალიზი Image Lite Studio პროგრამის 5.2.5 ვერსიის გამოყენებით (Li-Cor, აშშ). სამი ერთმანეთისგან დამოუკიდებელი ექსპერიმენტის შედეგად დავთვალეთ ექსპრესიის საშუალო დონეები ფტალატების ზემოქმედების ქვეშ მყოფი და კონტროლის ნიმუშებს შორის. შედეგები ნორმალიზდა პოზიტიური კონტროლის გამოყენებით შესაბამისი ფონური მაჩვენებლების გამოკლების შემდეგ.

2.9 ცილების საერთო რაოდენობა

სუბუჯრედული ფრაქციების ცილების საერთო რაოდენობა განისაზღვრა BCA ცილების ანალიზის კიტის გამოყენებით [sc-202389, SantaCruz, აშშ] მწარმოებლის პროტოკოლის მიხედვით. მოსალოდნელი კონცენტრაციის დიაპაზონით სტანდარტული მრუდის ასაგებად გამოყენებული იყო ხარის შრატის ალბუმინი (BSA; 2 მგ/მლ). საცდელი

ნიმუშები განვაზავეთ ფოსფატური ბუფერის მარილხსნარში (PBS) და გავანალიზეთ 3-3 პარალელებად.

სამუშაო რეაგენტი (ABC) ახლად დამზადდა უშუალოდ გამოყენებამდე რეაგენტი A, B და C ხსნარების 25:24:1 პროპორციის შერევით. განზავებული სტანდარტების და ნიმუშების 100-100 მკლ ალიკვოტები დავიტანეთ 96-არხიან მიკროპლანშეტნშეტზე, სადაც შემდგომ თითოეულ ფოსოში დავამატეთ 100-100 მკლ ABC რეაგენტი. მიკროპლანშეტები ინკუბირდებოდა თერმოსტატში 37 °C ტემპერატურაზე 2 საათის მანძილზე და გაზომვამდე გაგრილდა ოთახის ტემპერატურამდე.

ნიმუშების ოპტიკური შთანთქმა განისაზღვრა 562 ნმ სიგრძის ტალღაზე მიკროპლანშეტური სპექტროფოტომეტრის გამოყენებით. საკვლევი ნიმუშების ცილების კონცენტრაციები გადათვალისწინებული იყო სტანდარტული მრუდის აგებით და განზავების ფაქტორების გათვალისწინებით.

2.10 BDNF რაოდენობრივი ანალიზი

BDNF დონის განსაზღვრა ციტოზოლის ფრაქციაში განხორციელდა შესაბამისი კიტის გამოყენებით (BDNF Human ELISA კიტი [ab99978], Abcam, გაერთიანებული სამეფო) მწარმოებლის მითითებული პროტოკოლის მიხედვით. ტესტ-სისტემა განკუთვნილია თავისუფალი BDNF ცილის რაოდენობრივი დეტექციისთვის. ექსპერიმენტის დაწყებამდე ყველა ნიმუში და რეაგენტი მიყვანილი იყო ოთახის ტემპერატურამდე. სტანდარტული მრუდის ასაგებად უშუალოდ გამოყენებამდე დამზადებული იყო რეკომბინანტული BDNF კონცენტრაციები სერიული განზავებით 15.6 – 1000 პგ/მლ დიაპაზონით. ნიმუშები განზავდა ნიმუშების გამხსნელ ბუფერში და გაანალიზდა ორ-ორი პარალელით.

სტანდარტების და ნიმუშების ალიკვოტები (50-50 მკლ) დავიტანეთ წინასწარ დამუშავებულ 96-არხიან მიკროპლანშეტზე, რასაც მოყვა 50-50 მკლ ანტისხეულების კოქტილის დამატება, რომელიც შეიცავდა დამჭერ და დეტექტორ ანტისხეულებს. პლანშეტებს თავზე დავაფარეთ და დავაინკუბირეთ 1 საათის მანძილზე ოთახის

ტემპერატურაზე მუდმივი შენჯღრევით. შემდეგ ფოსოები სამჯერ გავრეცხეთ 1X გამრეცხი ბუფერის გამოყენებით. რეცხვის დასრულებისას თითოეულ ფოსოს დავუმატეთ 100 მკლ TMB სუბსტრატის ხსნარი და დავაინკუბირეთ 10 წუთის მანძილზე სიბნელეში მუდმივი შენჯღრევით.

რეაქციის შეწყვეტა მოხდა სტოპ ხსნარის დამატებით და ოპტიკური შთანთქმა განისაზღვრა 450 ნმ სიგრძის ტალღაზე მიკროპლანშეტური სპექტროფოტომეტრის გამოყენებით. BDNF-ის კონცენტრაციები გადაითვალა სტანდარტული მრუდის მიხედვით განზავების ფაქტორის გათვალისწინებით და გამოსახული იყო ნანოგრამებში ერთ მილიგრამ ცილაზე (ng/mg protein).

2.11 კასპაზა-3 აქტივობის ანალიზი

ექსპერიმენტი ჩატარდა ციტოზოლურ ფრაქციაში შესაბამისი კოლორიმეტრული კიტის გამოყენებით (Caspase-3 Assay Kit [ab39401], Abcam, გაერთიანებული სამეფო) მწარმოებლის მიერ მოწოდებული პროტოკოლის მიხედვით. აქტივობის ანალიზი დაფუძნებულია DEVD-pNA სუბსტრატის აქტიური კასპაზა-3 მიერ დაშლისას გათავისუფლებული p-ნიტროანილინის (pNA) სპექტროფოტომეტრიულ დეტექციაზე.

DEHP ფტალატის ზემოქმედების ქვეშ მყოფი და საკონტროლო ჯგუფების ტვინის შესაბამისი სტრუქტურების ციტოზოლის ფრაქციის ნიმუშები დაბალი ტემპერატურის ლიზისის ბუფერთან რესუსპენდირების შემდეგ მოხდა მათი ინკუბაცია ყინულზე 10 წუთის მანძილზე და დაცენტრიფუგირება $10\,000 \times g$ -ზე 1 წუთის მანძილზე 4 °C ტემპერატურაზე. მიღებულ სუპერნატანტებში შეფასდა ცილების საერთო კონცენტრაცია. სინჯები მიყვანილი იყო ცილის ერთნაირ კონცენტრაციამდე (200 მკგ საერთო ცილა) ლიზისის ბუფერით განზავების გზით. ფერმენტული რეაქციის წარმართვისთვის 96-არხიან პლანშეტზე დავიტანეთ ნიმუშების თანაბარი რაოდენობა (50-50 მკლ) და იგივე მოცულობის 2x რეაქციის ბუფერი, რომელსაც გამოყენებამდე დავუმატეთ დითიოთრეიტოლი (DTT) (საბოლოო კონცენტრაცია 10 mM). რეაქციის ინიცირება ხდებოდა DEVD-pNA სუბსტრატის დამატებით (საბოლოო კონცენტრაციით 200 mM).

ნიმუშები დავაინკუბირეთ 37 °C 60-120 წუთის მანძილზე და შთანთქმა გავზომეთ 400-405 ნმ სიგრძის ტალღაზე მიკროპლანშეტის რიდერის გამოყენებით.

ფონური შთანთქმა თითოეული ნიმუშისთვის გამოკლებული იყო და კასპაზა-3-ის აქტივობა გამოიხატა, როგორც აქტივობის ფარდობითი ცვლილება საკონტროლო ნიმუშებთან შედარებით.

2.12 PKA (პროტეინკინაზა A) აქტივობის განსაზღვრა

PKA (პროტეინკინაზა A) აქტივობის განსაზღვრა ჩატარდა ციტოზოლის ფრაქციაში კოლორიმეტრიული მეთოდით შესაბამისი კიტის გამოყენებით [20KA015B, Invitrogen, აშშ]. ციტოზოლის მიღებული ნიმუშების 10 000 x გ-ზე 10 წუთის მანძილზე 4 °C ტემპერატურაზე დაცენტრიფუგირების შემდეგ მოვახდინეთ სუპერნატანტის იზოლირება და 1:15 პროპორციით განზავება კინაზას რეაქციის ბუფერთან. სტანდარტული მრუდის ასაგებად PKA სტანდარტები მოვამზადეთ რეკომბინანტული ფუნქციურად აქტიური PKA კინაზას რეაქციის ბუფერთან სერიული განზავებით (0-10 U/მლ). სტანდარტები და განზავებული ნიმუშები აღდგენილი ატფ-ის დამატებით დავიტანეთ პარალელურად მიკროპლანშეტზე, რომლის ფოსოებში წინასწარ იმობილიზებული იყო PKA სუბსტრატი. სუბსტრატის ფოსფორილებისთვის პლანშეტი დავაინკუბირეთ 30 °C-ზე 90 წუთის მანძილზე მუდმივი შენჯღრევით.

რეცხვის შემდეგ, თითოეულ ფოსოში დავიტანეთ ფოსფორილებული სუბსტრატის მიმართ შემუშავებული სპეციფიური პირველადი ანტისხეული, რასაც მოჰყვა ინკუბაცია HRP-კონიუგირებულ მეორად ანტისხეულთან. ფერის ჩამოყალიბებისთვის მოვახდინეთ ტეტრამეთილბენზიდინ (TMB) სუბსტრატთან და შევაჩერეთ რეაქცია მჟავე სტოპ ხსნარის გამოყენებით. ოპტიკური შთანთქმა განვსაზღვრეთ 450 ნმ ტალღის სიგრძეზე მიკროპლანშეტურ სპექტროფოტომეტრზე. ნიმუშებში PKA აქტივობა გადავთვალეთ სტანდარტული მრუდის მიხედვით და განზავების ფაქტორის გათვალისწინებით და გამოვსახეთ ერთეულებში მილიგრამ ცილაზე (U PKA/ mg protein).

2.13 კალცინეირინის ფოსფატაზური აქტივობა

კალცინეირინის ფოსფატაზური აქტივობა შეფასდა კოლორიმეტრიული მეთოდით შესაბამისი კიტ-ნაკრების გამოყენებით [ab139464, Abcam, გაერთიანებული სამეფო] მწარმოებლის მიერ მოწოდებული პროტოკოლის მიხედვით. ანალიზი დაფუძნებულია კალცინეირინ-სპეციფიური ფოსფოპეპტიდური სუბსტრატიდან გამოთავისუფლებული ფოსფატის შეფასებაზე მალაქიტის მწვანეს დეტექციის სისტემის გამოყენებით.

სტანდარტული მრუდის ასაგებად ფოსფატის სტანდარტები იყო მომზადებული სერიული განზავებით. ფერმენტული რეაქციისთვის კალცინეირინის ფერმენტი განვაზავეთ საანალიზო ბუფერში და დავიტანეთ 96-არხიან მიკროპლანშეტზე, რასაც მოჰყვა სუბსტრატის დატანა რეაქციის წამოსაწყებად. მიკროპლანშეტი ვაინკუბირეთ ოთახის ტემპერატურაზე 30 წუთის მანძილზე ფოსფატის გამოყოფის სწორხაზოვანი დიაპაზონის ფარგლებში.

რეაქციის შეწყვეტა მოხდა მწვანე საანალიზო რეაგენტის დამატებით და ფერის ჩამოყალიბება მიმდინარეობდა 20-30 წუთის მანძილზე ოთახის ტემპერატურაზე. ფოსფატის გამოყოფის შესაფასებლად მოხდა მაჩვენებლის გადათვლა ფოსფატის სტანდარტული მრუდის მიხედვით და კალცინეირინის აქტივობა გამოიხატა თითო რეაქციის შედეგად გამოყოფილი ფოსფატის ნანომოლებში მილიგრამ ცილაზე (nmol PO₄/mg protein) და დაკორექტირდა ინკუბაციის დროის და ფერმენტული განზავების მიხედვით.

2.14 ფოსფო-CREB რაოდენობრივი ანალიზი

ფოსფორილებული cAMP სპასუხო ელემენტ-დამაკავშირებელი ცილის რაოდენობრივი ანალიზი (ფოსფო-CREB, Ser133) განხორციელდა მამრი და მდედრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის ბირთვულ ფრაქციებში. ექსპერიმენტის ჩასატარებლად გამოყენებული იქნა სენდვიჩის პრინციპით ჩატარებული ფერმენტთან დაკავშირებული

იმუნოსორბენტული ანალიზი (ELISA) DuoSet IC S133 კიტის გამოყენებით (DYC2510, R&D Systems, აშშ).

ბირთვული ფრაქციის მიღების შემდეგ მოვახდინეთ ნიმუშების ლიზისი დენატურირებადი ბუფერით, რომელიც შეიცავდა შარდოვანას, Triton X-100, პროტეაზას და ფოსფატაზას ინჰიბიტორების კოქტილს ცილების მთლიანობის და ფოსფორილების ხარისხის შესანარჩუნებლად. ლიზატები დაინკუბირდა ყინულზე 15 წუთის განმავლობაში, რის შემდგომ დაცენტრიფუგირდა 2000 x g 5 წუთის განმავლობაში. შედეგად მიღებული სუპერნატანტი განვაზავეთ ოპტიმალური სამუშაო კონცენტრაციის მისაღებად.

ELISA ანალიზის ჩასატარებლად 96-არხიანი მიკროპლანშეტები დავფარეთ საერთო CREB სპეციფიური დამჭერი ანტისხეულით (4 მკგ/მლ PBS) და ვაინკუბირეთ მთელი ღამე ოთახის ტემპერატურაზე. შემდეგ ეტაპზე პლანშეტები გაირეცხა PBS ბუფერით, რომელიც შეიცავდა 0.05% Tween-20 და დაიბლოკა PBS ბუფერში განზავებული 1% BSA 1.5 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე არასპეციფიური დაკავშირების ასარიდებლად.

დაბლოკვის შემდეგ სტანდარტების 100-100 მკლ და განზავებული ნიმუშები დავამატეთ თითოეულ ფოსოში და დავაინკუბირეთ ოთახის ტემპერატურაზე 2 საათის განმავლობაში. ინკუბაციის შემდეგ პლანშეტი კვლავ გაირეცხა და ფოსოებს დაემატა Ser133-ზე ფოსფორილებული CREB სპეციფიური ბიოტინირებული დეტექციის ანტისხეული და დაინკუბირდა 2 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. ამას მოჰყვა სტრეპტავიდინ-პირმუშხას პეროქსიდაზას (Streptavidin-HRP) კონიუგატის დამატება და პლანშეტის დაყოვნება სიბნელეში 20 წუთის განმავლობაში.

ფერმენტული რეაქცია გამოვიწვიეთ ტეტრამეთილბენზიდინის (TMB) სუბსტრატის გამოყენებით და შევწყვიტეთ 2N გოგირდმჟავის სტოპ ხსნარით. ოპტიკური სიმკვრივე (OD) გაიზომა დაუყოვნებლივ 450 ნმ სიგრძის ტალღაზე მიკროპლანშეტის რიდერის გამოყენებით და შედეგები აისახა პიკოგრამებში მილილიტრ (pg/ml) ნიმუშზე.

2.15 სტატისტიკური ანალიზი

ქცევითი ტესტების შედეგად მოპოვებული მონაცემების ანალიზისთვის გამოვიყენეთ ერთფაქტორიანი განმეორებითი დისპერსიული ანალიზი (ANOVA). ვიდეო ჩანაწერების ანალიზი ჩატარდა ANY-maze Video Tracking Software 60000 გამოყენებით და მექანიკური გაანალიზებით. ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი და სანდო განსხვავებების დასადგენად გამოყენებული იქნა Tukey *post hoc* მრავალჯერადი შედარების ტესტი.

იმუნობლოტინგის შედეგად მიღებული ხაზების და წერტილების ციფრული გამოსახულების ოპტიკური სიმკვრივის ანალიზი მოვახდინეთ LI-COR Image Studio Software გამოყენებით. პროგრამული უზრუნველყოფა ხელს უწყობს ზუსტ რაოდენობრივ განსაზღვრას სამიზნე რეგიონებში სიგნალის გაზომვის გზით. გაზომილი მნიშვნელობებიდან გამოკლებული იქნა ფონური მაჩვენებელი, რათა მხოლოდ სიგნალის ზუსტი ინტენსივობა ყოფილიყო წარმოდგენილი. ნიმუშებს შორის ცვალებადობის გათვალისწინებით მონაცემები იყო ნორმალიზებული. ჯგუფები შევადარეთ წინასწარ დაგეგმილი შედარების პარამეტრების მიხედვით two-tailed t-ტესტების და ერთფაქტორიანი Anova გამოყენებით. ტესტებში, სადაც განხორციელდა განსხვავებული სქესის ობიექტების შედარება ერთმანეთთან და შესაბამის კონტროლებთან, გამოყენებული იყო ორფაქტორიანი ANOVA.

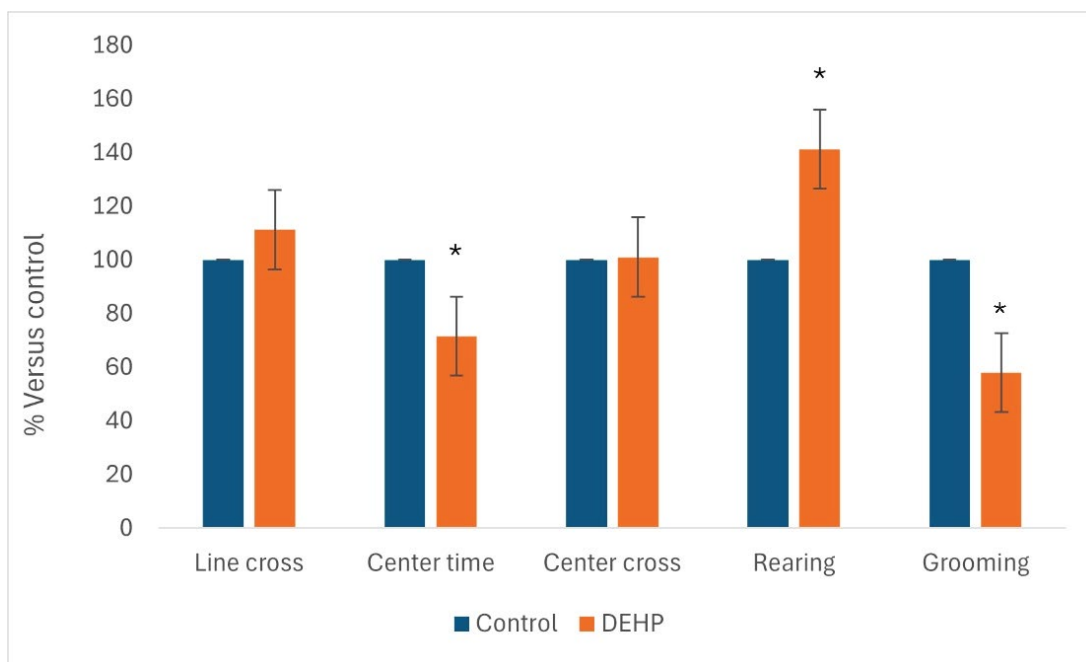
თავი III. შედეგები და მათი განხილვა

3.1 მიღებული შედეგები

3.11 კოგნიტური ტესტები

ღია ველის ტესტის პარამეტრების ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ შესაბამის კონტროლებთან მიმართებაში DEHP პრენატალური ზემოქმედება მამრ ვირთაგვებში საგრძნობლად ზრდის შფოთვის და დეპრესიის დონეებს. ფტალატების ჯგუფის

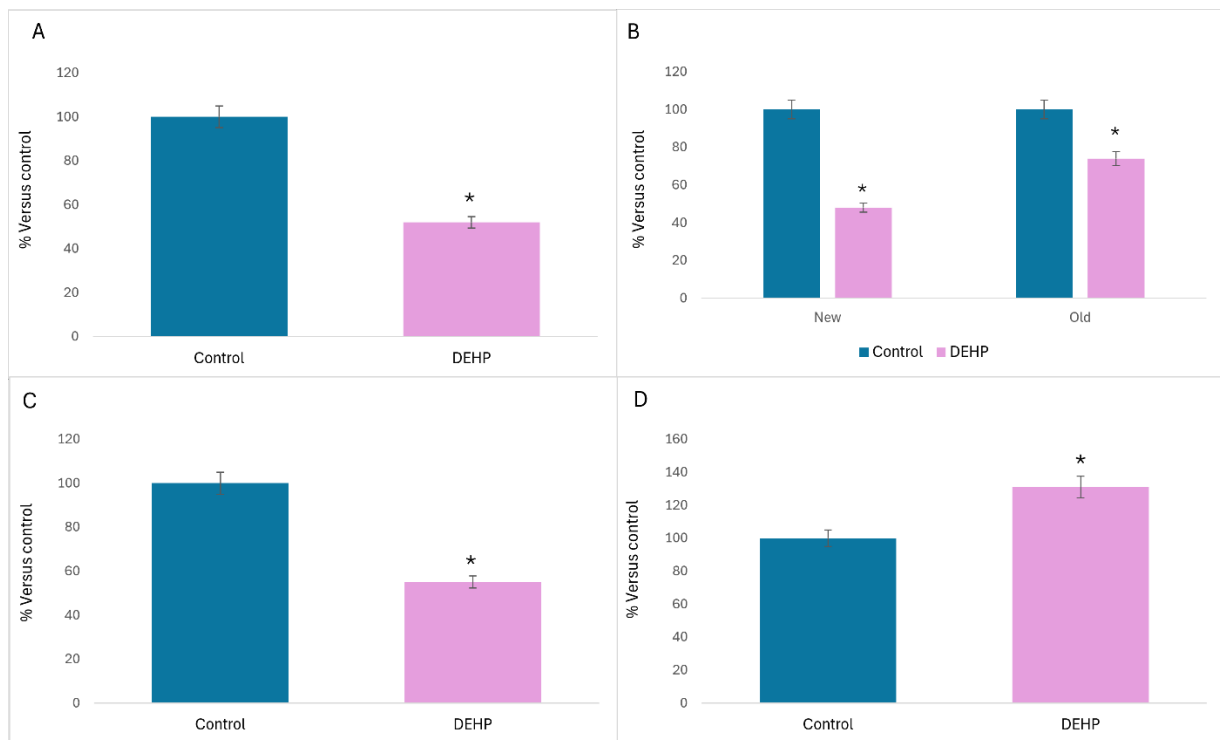
ცხოველებში ადგომების რაოდენობა 78%-ით იყო მომატებული; ხაზების კვეთის რაოდენობა საგრძნობლად მომატებული არ იყო, თუმცა გრუმინგის რაოდენობა შემცირდა 29%-ით შესაბამის კონტროლთან მიმართებაში, რაც შესაძლოა მიუთითებდეს მომატებულ დეპრესიულ ფონზე (სურათი 4). ცენტრში გატარებული დრო DEHP ჯგუფისთვის ასევე შემცირებული იყო, რაც დამატებით მიუთითებს შესაძლო შფოთვის და შიშის დონეებზე.



სურათი 4. DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრი ვირთაგვების ქცევაზე (საშუალო მონაცემები $n=16$ კონტროლისთვის, $n=24$ DEHP ჯგუფისთვის) ღია ველის ტესტში. მონაცემები წარმოდგენილია, როგორც % კონტროლთან მიმართებაში $\pm$ სტანდარტული ცდომილება (SE). გამოყენებულია ერთფაქტორიანი ANOVA. $P<0.05$

ახალი ობიექტის ამოცნობის შემთხვევაში, მეორე ობიექტისადმი უპირატესობა DEHP ზემოქმედებას დაქვემდებარებული ვირთაგვების შემთხვევაში 48%-ით ნაკლები იყო კონტროლთან შედარებით, რაც მიუთითებს დასწავლის მეხსიერების შეფერხებასა და ინტერესის დაკარგვაზე (სურათი 5A). ექსპერიმენტის მეორე დღეს DEHP ჯგუფში ახალი ობიექტის დათვალიერების დრო 52%-ით და ნაცნობი ობიექტის - 26%-ით

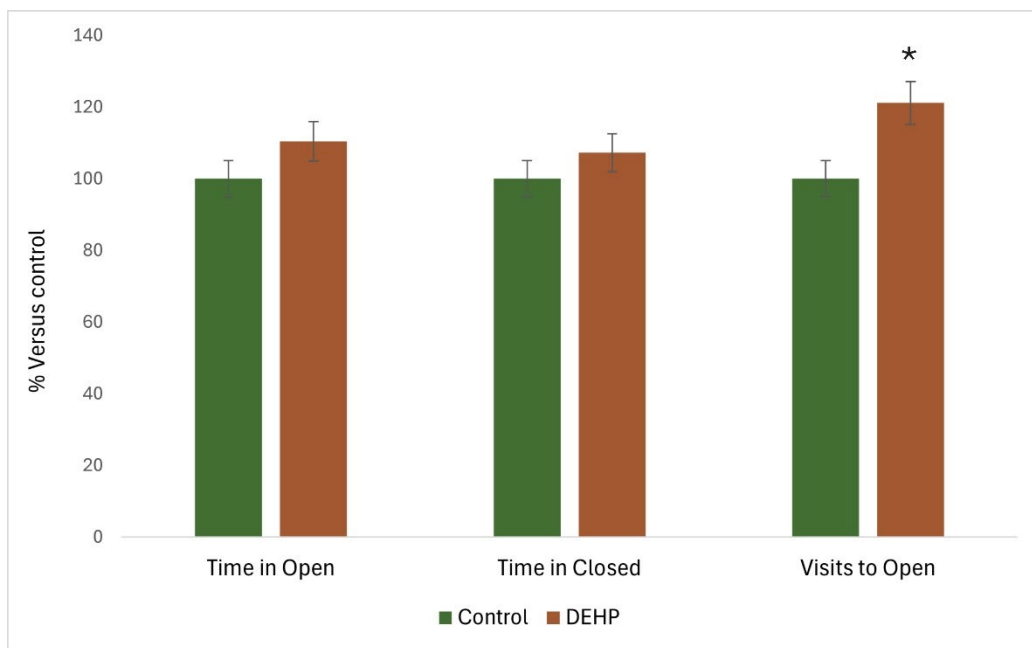
ნაკლები იყო კონტროლთან მიმართებაში (სურათი 5B). ობიექტთან მისვლამდე ლატენტური პერიოდი DEHP ჯგუფის ვირთაგვებში შემცირებული იყო 45%-ით კონტროლთან მიმართებაში (სურათი 5C). ასევე შევაფასეთ ერთი ობიექტიდან მეორემდე გადანაცვლებების რაოდენობა, რის შედეგადაც დადგინდა, რომ ფტალატების ჯგუფის ვირთაგვები კონტროლთან შედარებით გადაადგილდნენ 31%-ით უფრო მეტჯერ (სურათი 5D). ეს მონაცემები კვლავ ასახავს მომატებულ შფოთვის დონეს და უმიზნო, მოუსვენარ მოძრაობებს.



სურათი 5. DEHP პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრი ვირთაგვების ქცევაზე ახალი ობიექტის ამოცნობის ტესტში (საშუალო მონაცემები $n=16$ კონტროლისთვის, $n=24$ DEHP ჯგუფებისთვის). (5A) უპირატესობა ახალი ობიექტისადმი ექსპერიმენტის მეორე დღეს; (5B) ორივე ობიექტის დათვალიერების დრო ექსპერიმენტის მეორე დღეს; (5C) ლატენტობა ნებისმიერ ობიექტამდე ექსპერიმენტის მეორე დღეს; (5D) გადაადგილების რაოდენობა ობიექტებს შორის ექსპერიმენტის მეორე დღეს. მონაცემები წარმოდგენილია, როგორც % კონტროლთან მიმართებაში $\pm$ სტანდარტული ცდომილება (SE). გამოყენებულია ერთფაქტორიანი ANOVA. $P<0.05$

ამაღლებული პლუს ფორმის ლაბირინთის ტესტის შედეგად გამოვლინდა, რომ ორივე ჯგუფმა გაატარა საგრძნობლად ნაკლები დრო ლაბირინთის ღია ან შუა სივრცეში დახურულთან შედარებით. ღია სივრცეში გატარებული დრო ფტალატების

ჯგუფისთვისაც და კონტროლის ჯგუფისთვისაც თითქმის ერთნაირი იყო; საშუალო მაჩვენებელი ასახავს მხოლოდ 2 წამიან სხვაობას. სტატისტიკურად დადასტურებული ცვლილებები ნაჩი იყო მხოლოდ ღია სივრცეში ვიზიტების რაოდენობაში - ის 21%-ით იყო მომატებული DEHP ზეგავლენის ქვეშ მყოფ ვირთაგვებში შესაბამის კონტროლთან მიმართებაში (სურათი 6). ამ ტესტში მიღებული მონაცემები დამატებით მიუთითებს ფტალატების მიღების შედეგად შფოთვის მომატებულ დონეზე.



სურათი 6. DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრი ვირთაგვების ქცევაზე ამაღლებული პლუს ლაბირინთის ტესტში (საშუალო მონაცემები $n=16$ კონტროლისთვის, $n=24$ DEHP ჯგუფისთვის). მონაცემები წარმოდგენილია, როგორც % კონტროლთან მიმართებაში $\pm$ სტანდარტული ცდომილება (SE). გამოყენებულია ერთფაქტორიანი ANOVA. $P<0.05$

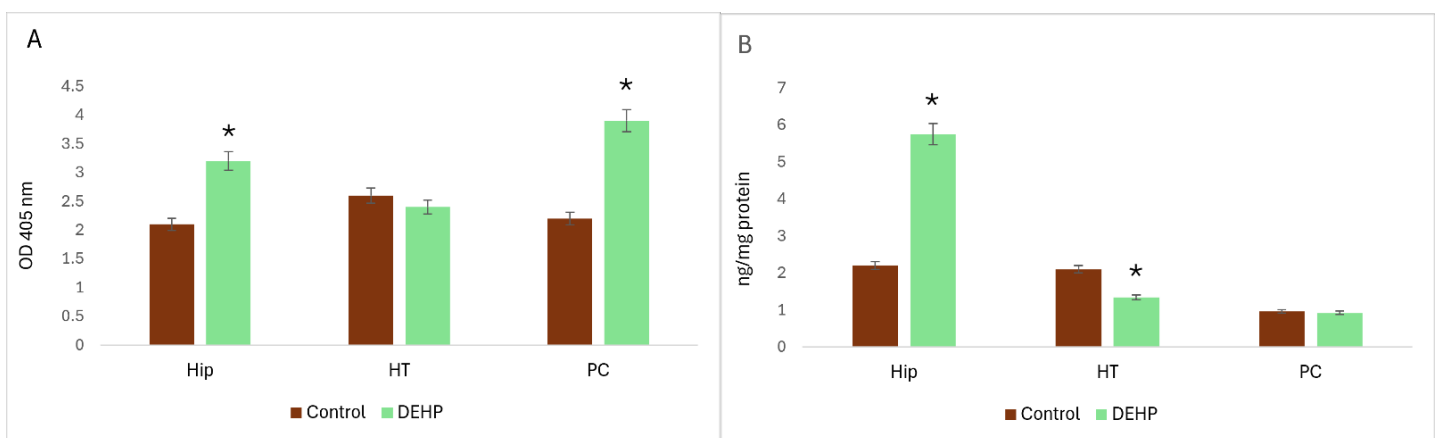
ამგვარად, კოგნიტური ტესტების შედეგად მკვეთრად ისახება, რომ DEHP პრენატალური ზემოქმედება მამრ ვირთაგვებში იწვევს მნიშვნელოვან ქცევით ცვლილებებს. ისინი ხასიათდება შფოთვითი და დეპრესიის მაგვარი ქცევებით და კოგნიციის დისფუნქციით. ღია ველის და ამაღლებული პლუს ლაბირინთის ტესტების შედეგად საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში DEHP ჯგუფში დაფიქსირდა გაზრდილი შფოთვითი ფონი და მოუსვენარი, არასპეციფიური აქტივობა. ახალი ობიექტის

ამოცნობის ტესტში გამოვლენილი მაჩვენებლები კი ასახავს დასწავლისა და მეხსიერების დარღვევის ალბათობას.

3.12 ბიოქიმიური ანალიზები

მიღებულ შედეგებზე და ფტალატების ნეიროტოქსიკურობის შესახებ არსებულ ლიტერატურაზე დაყრდნობით (*Holahan & Smith, 2015a*) შევარჩიეთ ტვინის სამი სტრუქტურა (ჰიპოკამპი, პრეფრონტალური ქერქი და ჰიპოთალამუსი), მოვახდინეთ მათი იზოლირება და ჰომოგენიზაცია. შემდგომ პროტოკოლის მიხედვით მოვახდინეთ სუბუჯრებული ფრაქციების გამოყოფა.

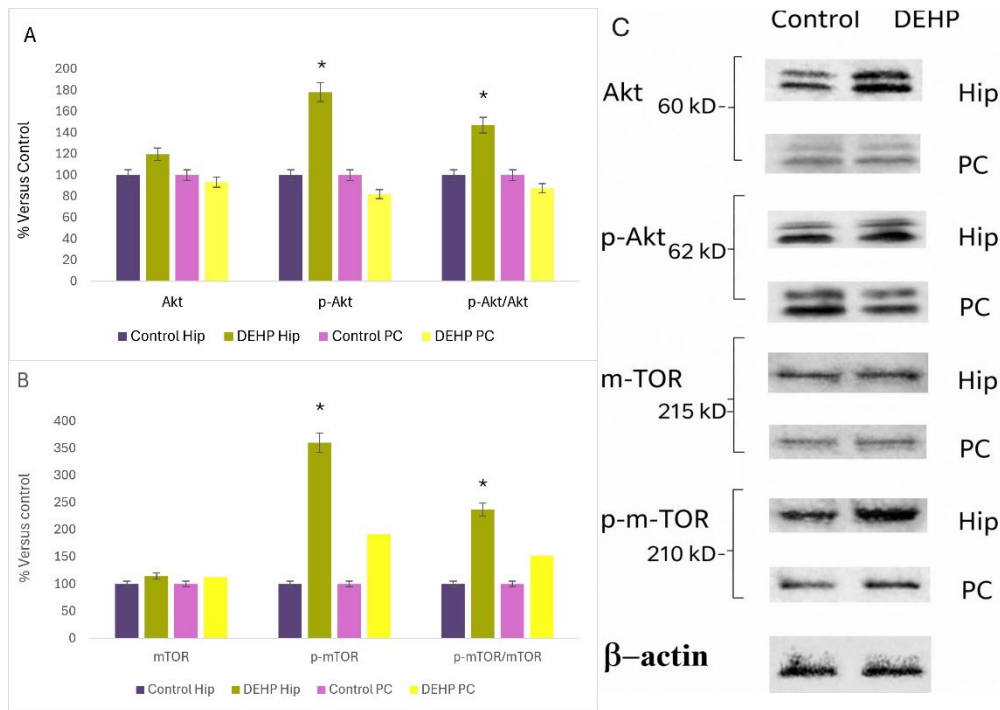
ექსპერიმენტების პირველ სერიაში DEHP პრენატალური ზემოქმედებით გამოწვეული აპოპტოზის და ნეიროტოქსიკურობის შესაფასებლად, განვსაზღვრეთ კასპაზა-3 აქტივობა და BDNF-ის შემცველობა თავის ტვინის რეგიონების ციტოზოლურ ფრაქციაში. მიღებული შედეგები აჩვენებს, რომ DEHP ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპის და პრეფრონტალური ქერქის სტრუქტურებში კასპაზა-3 აქტივობა მომატებული იყო შესაბამისად 51% და 77%-ით კონტროლის ნიმუშებთან შედარებით (სურათი 7A). BDNF შემცველობის ანალიზის შედეგად გამოვლინდა მნიშვნელოვანი ცვლილებები ჰიპოკამპის ციტოზოლის ფრაქციაში კონტროლის ჯგუფის ნიმუშებთან შედარებით (სურათი 7B).



სურათი 7. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების შერჩეულ ტვინის სტრუქტურებში DEHP პრენატალური ზემოქმედების ზეგავლენა (A) კასპაზა-3 აქტივობასა და (B) BDNF

შემცველობაზე (Hip- ჰიპოკამპი, HT- ჰიპოთალამუსი, PC- პრეფრონტალური ქერქი). მონაცემები წარმოდგენილია, როგორც % კონტროლთან მიმართებაში $\pm$ საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM) (n=4). გამოყენებულია ერთფაქტორიანი ANOVA. $P < 0.05$

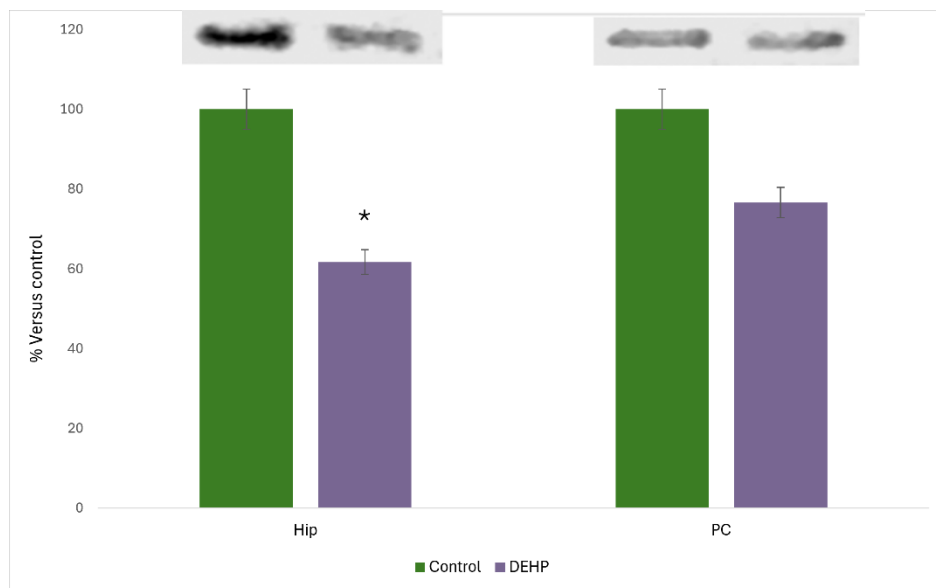
მიღებულ შედეგებზე დაფუძნებით, შემდგომ ეტაპზე DEHP-ით გამოწვეული Akt/mTOR და PTEN სასიგნალო გზაში ცვლილებების შესაფასებლად შეირჩა ტვინის ორი სტრუქტურა - ჰიპოკამპი და პრეფრონტალური ქერქი. ვესტერნ ბლოტინგის ექსპერიმენტების შედეგად მიღებული შედეგების ანალიზმა გამოავლინა, რომ DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედება მამრ ვირთაგვებზე ზრდის Akt/mTOR სასიგნალო გზის აქტივობას ორივე სტრუქტურის ციტოზოლურ ფრაქციაში mTOR და მისი ფოსფორილებული ფორმის დონის ზრდის სახით (სურათი 8A). გარდა ამისა, ფოსფორილებული Akt დონე მომატებული იყო მხოლოდ ჰიპოკამპის ციტოპლაზმაში (სურათი 8B).



სურათი 8. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების შერჩეულ ტვინის სტრუქტურებში (ჰიპოკამპის (Hip) და პრეფრონტალური ქერქის (PC) ციტოზოლურ ფრაქციებში) mTOR (A) და Akt (B) არაფოსფორილებული, ფოსფორილებული და მათი პირობითი შეფარდების ცილების შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით. თითოეული ანალიზის შესაბამისი ხაზები (C) მიღებული და მათი ინტენსივობა დათვლილი იყო Image Lite Studio კომპიუტერული პროგრამის გამოყენებით. მონაცემები ნორმალიზებული და მონაცემები

წარმოდგენილია, როგორც % კონტროლთან მიმართებაში $\pm$ საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM). $P < 0.05$

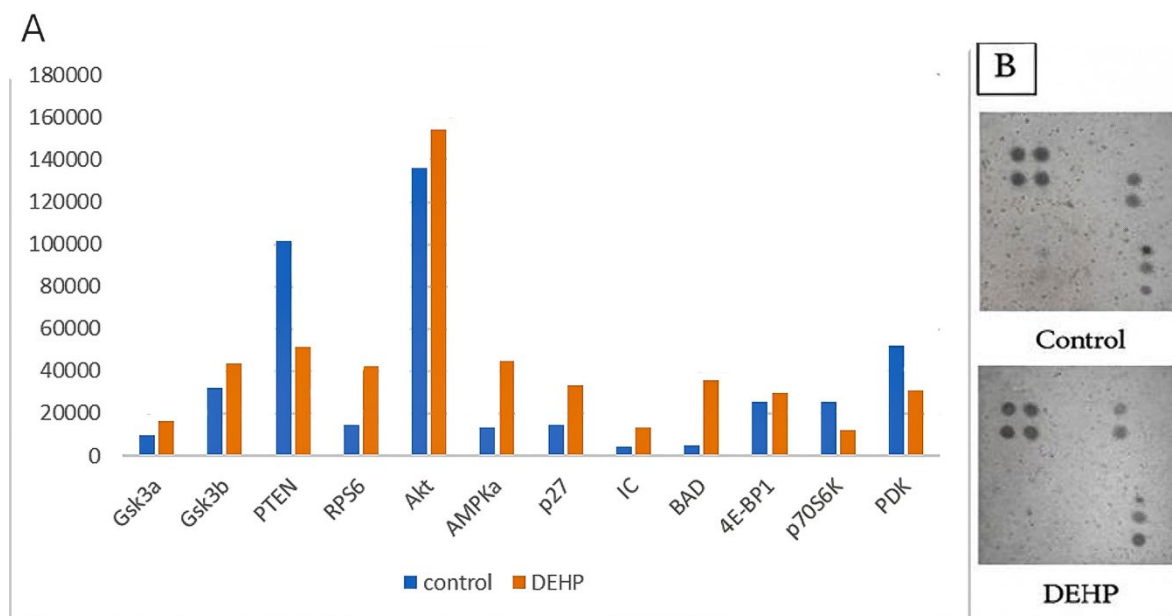
აღნიშნულ ცვლილებებს თან ახლდა ციტოზოლის ფრაქციაში PTEN დონის საგრძნობი შემცირება, განსაკუთრებით ჰიპოკამპის სტრუქტურაში (სურათი 9).



სურათი 9. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების შერჩეულ ტვინის სტრუქტურებში (ჰიპოკამპის (Hip) და პრეფრონტალური ქერქის (PC) ციტოზოლურ ფრაქციებში) PTEN ცილების შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით. თითოეული ანალიზის შესაბამისი ხაზები მიღებული და მათი ინტენსივობა დათვლილი იყო Image Lite Studio კომპიუტერული პროგრამის გამოყენებით. მონაცემები ნორმალიზებული და გამოხატული იყო როგორც % კონტროლთან მიმართებაში $\pm$ საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM). $P < 0.05$

ზემოთაღნიშნული ყველა ცვლილება უფრო თვალსაჩინოდ ჰიპოკამპის ფრაქციებში იყო გამოხატული, რაც ამტკიცებს ვარაუდს, რომ აღნიშნული ტვინის სტრუქტურა წარმოადგენს ფტალატების ზემოქმედების ძირითად სამიზნეს.

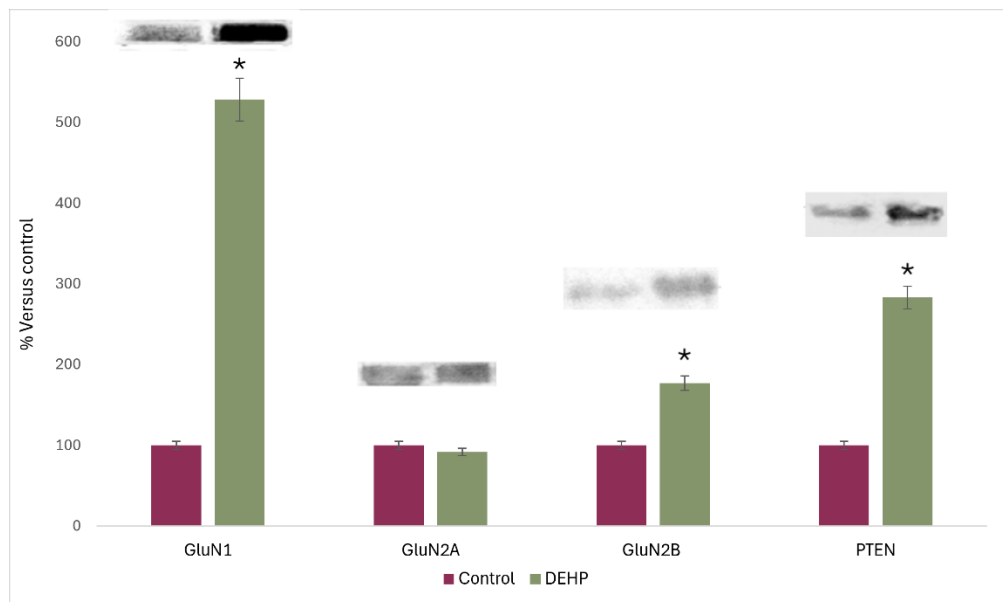
ჰიპოკამპში PTEN-Akt-თან ასოცირებულ სასიგნალო გზებში DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედებით გამოწვეული ცვლილებების დასადასტურებლად და სხვა ცილების ფოსფორილების ცვლილებების შესასწავლად, საკონტროლო და DEHP ჯგუფების ვირთაგვების ტვინის ჰიპოკამპიდან გამოყოფილი ციტოზოლური ფრაქციები გამოყენებული იყო სასიგნალო გზების ფოსფორილების პროფილის დადგენისა და შეფასების ექსპერიმენტში, სადაც განისაზღვრა Akt სასიგნალო გზა და შემდეგი მოლეკულების ფოსფორილება: Akt, AMPKa, BAD, 4E-BP1, Gsk3a, Gsk3b, mTOR, p27, p70S6K, PDK1, PRAS40, PTEN, RAF-1, RPS6, IC. როგორც არის ნაჩვენები სურათი 10-ზე, ფოსფორილებული PTEN და PDK1 (ფოსფოინოზიტიდ-დამოკიდებული კინაზა 1) სიგნალი ყველაზე მკვეთრად არის შემცირებული DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების შედეგად. ამის საპირისპიროდ, ფოსფორილებული Akt, AMPKa (5'-AMP-აქტივირებული პროტეინკინაზას კატალიზური სუბერთეული ალფა) და პროაპოპტოზური ცილა BAD (BCL2 ასოცირებული უჯრედული სიკვდილის აგონისტი) შემცველობა მომატებული იყო DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფი ვირთაგვების ჰიპოკამპში შესაბამის კონტროლთან შედარებით (სურათი 10).



სურათი 10. ფოსფორილებული ცილების მოდიფიცირებული ექსპრესია პირობითი სიმკვრივის ერთეულებში ქემილუმინესცენციის და აუტორადიოგრაფიის დეტექციის შედეგად (A).

მონაცემები წარმოდგენილია, როგორც საშუალო $\pm$ სამი დამოუკიდებელი ექსპერიმენტის სტანდარტული გადახრა (SD). გამოყენებულია ერთფაქტორიანი ANOVA. $P < 0.05$; (B) ნიტროცელულოზას მემბრანის სურათები ასახავს კონტროლის და DEHP ჯგუფის ჰიპოკამპში ციტოზოლის ფრაქციის დიფერენცირებულ ცილის ექსპრესიას.

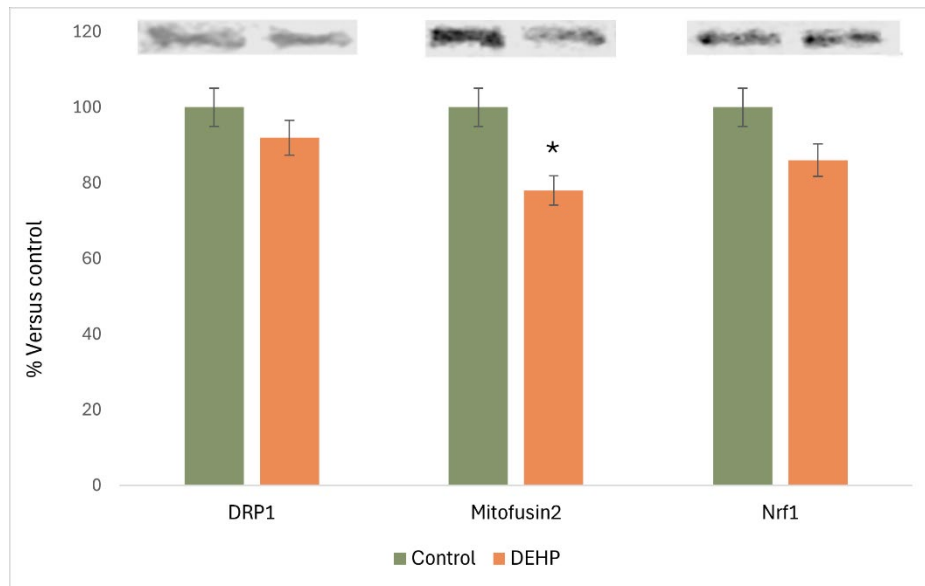
ნერვულ უჯრედში ციტოზოლთან ასოცირებული PTEN-ის შემცირება შესაძლოა ყოფილიყო ტრანსლოკაციის და პლაზმურ მემბრანასთან ასოციაციის შედეგი (Jurado et al., 2010b; Kreis et al., 2014). შესაბამისად, ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში განვსაზღვრეთ PTEN-ის შემცველობა ჰიპოკამპის სინაფსური მემბრანის სოლუბილიზირებულ ფრაქციაში. მიღებული შედეგები მიუთითებს იმაზე, რომ DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედება სინაფსურ მემბრანაში იწვევს PTEN-ის შემცველობის მნიშვნელოვან ზრდას შესაბამის კონტროლთან შედარებით (სურათი 11). მანამდე ჩატარებული კვლევების ფარგლებში ნაჩვენები იყო, რომ მემბრანაზე ლოკალიზებული PTEN ფიზიკურად ურთიერთქმედებს NMDA რეცეპტორების GluN1/GluN2B კომპლექსებთან ჰიპოკამპის ნეირონებში და თრგუნავს სინაფსურ გადაცემას NMDA რეცეპტორის (NMDAR) დამოკიდებული ხანგრძლივი დეპრესიის მეშვეობით (LTD) (Jurado et al., 2010a). ჰიპოკამპის სინაფსურ ფრაქციაში ცხოველების ორივე ჯგუფზე ჩატარებულმა ვესტერნ ბლოტინგის ექსპერიმენტებმა აჩვენა NMDA რეცეპტორის GluN1 სუბერთეულის მნიშვნელოვანი ზრდა DEHP-ის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ჯგუფში (სურათი 11). გარდა ამისა, GluN2B დონე ასევე მომატებული იყო კონტროლის ჯგუფის ნიმუშებთან შედარებით (სურათი 11). სინაფსურ მემბრანაში GluN2A სუბერთეულის შემცველობაში მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ გამოვლენილა (სურათი 11).



სურათი 11. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპის პლასმური მემბრანის სოლუბილიზებულ ფრაქციებში GluN1, GluN2B, GluN2A და PTEN ცილების შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით. თითოეული ანალიზის შესაბამისი ხაზები მიღებული და მათი ინტენსივობა დათვლილი იყო Image Lite Studio კომპიუტერული პროგრამის გამოყენებით. მონაცემები ნორმალიზებული და გამოხატული იყო % კონტროლთან მიმართებაში $\pm$ საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM). $P < 0.05$

დღეისათვის ჩატარებული კვლევებზე დაყრდნობით შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ზოგიერთი აპოპტოზური სტიმულის საპასუხოდ PTEN ასოცირდება მიტოქონდრიას გარე მემბრანასთან (Zhu et al., 2006), ასევე განხილულია მისი პოტენციური როლი მიტოფაგიის და მიტოქონდრიული დინამიკის რეგულაციაში (Hanafusa et al., 2019; Shinde & Maddika, 2016). გარდა ამისა, ბოლოდროინდელი აღმოჩენების შედეგად გამოვლინდა კავშირი PTEN დელეციასა და MFN2 მომატებულ ექსპრესიას შორის, რის შედეგადაც აღდგება მიტოფაგიის ნაკადი AMP-აქტივირებული პროტეინკინაზის (AMPK) - cAMP საპასუხო ელემენტ დამაკავშირებელი ცილის (CREB) სასიგნალო გზის მეშვეობით (P. Li et al., 2020). შესაბამისად, DEHP-ის ნეიროტოქსიკურობაში ჩართული PTEN-ით გამოწვეული მიტოქონდრიული დინამიკის ცვლილებების შესაფასებლად განისაზღვრა სამი საკვანძო მოლეკულების შემცველობის შესწავლა - DRP1, MFN2 და Nrf1. შედეგად დავადგინეთ, რომ DEHP-

ისპრენატალური ზემოქმედება იწვევს ჰიპოკამპში MFN2 დონის შემცირებას შესაბამისი კონტროლის ნიმუშებთან შედარებით (სურათი 12). DRP1 და Nrf1 შემთხვევაში სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები არ გამოვლინდა.



სურათი 12. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპის სინაფსური პლასტიკური მემბრანის სოლუბილიზირებულ ფრაქციებში DRP1, MFN2 და Nrf1 ცილების შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით. თითოეული ანალიზის შესაბამისი ხაზები მიღებული და მათი ინტენსივობა დათვლილია Image Lite Studio კომპიუტერული პროგრამის გამოყენებით. მონაცემები ნორმალიზებულია და გამოხატულია % კონტროლთან მიმართებაში $\pm$ საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM). $P < 0.05$

ზემოთაღწერილი ექსპერიმენტების შედეგების საუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ DEHP ფტალატის პრენატალური ორალური ზემოქმედება იწვევს ცვლილებებს კოგნიტურ ქცევასა და სივრცით მეხსიერებაში, რასაც თან ახლავს BDNF-ის დონის მატება, ციტოზოლში Akt/mTOR სასიგნალო გზის გაძლიერება, სინაფსურ მემბრანაში PTEN/NMDA GluN2B სიგნალის ზრდა და MFN2 გაშუალებული მიტოქონდრიული ფიუჟენი მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპში.

წარმოდგენილი ქცევითი და მოლეკულური ცვლილებებიდან გამომდინარე, შემდეგ ეტაპზე ჩვენი მიზანი იყო დაგვედგინა სინაფსური რეგულატორული კომპლექსების აღმავალი მოდიფიკაციების როლი აღწერილ სასიგნალო პატერნებში. კერძოდ,

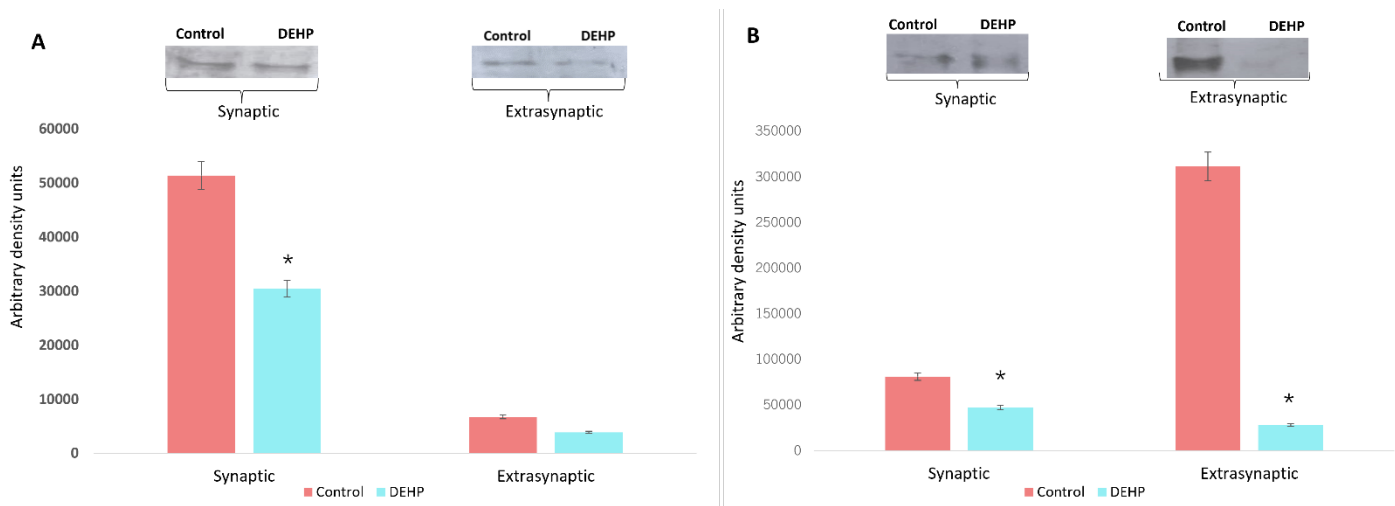
შეგვესწავლა PTEN-თან დაკავშირებული ინტერაქტომები, რომლებიც ჩართულია მის ეფექტში გლუტამატერგულ პოსტსინაფსურ უბნებზე. აქედან გამომდინარე ჩავატარეთ ექსპერიმენტების სერია, სადაც მოხდა PTEN-ის საკვანძო სინაფსურ ცილებთან ურთიერთკავშირის ანალიზი და შეფასდა DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების გავლენა ამაგზნებელ სინაფსი PTEN-თან ასოცირებულ მოლეკულურ ინტერაქტომებზე.

PTEN წარმოადგენს ლიპიდების და ცილების რედოქს-მგრძნობიარე ფოსფატაზას, რომელიც ჩართულია სიმსივნეების და აუტიზმის სპექტრის დარღვევებით მიმდინარე სხვადასხვა პროცესებში. ეს ცილა შეიცავს PDZ დომენს, რომელიც რამდენიმე ტრანსმემბრანული G-ცილასთან დაკავშირებული რეცეპტორების და იონური სატრანსპორტო ცილების აგებულებას და შიდაუჯრედულ გადაადგილებას ამოდიულირებს (Bhattacharya et al., 2019). იქიდან გამომდინარე, რომ კარკასული ცილა NHERF1 ზეგავლენას ახდენს სასიგნალო კომპლექსის აწყობაზე, კვლევის შემდეგ ეტაპზე შევისწავლეთ პრენატალური ზემოქმედების შედეგად PTEN შესაძლო ასოციაცია NHERF1 ცილასთან. ცილებს შორის ურთიერთკავშირის გამოსაკვლევად სინაფსური და ექსტრასინაფსური მემბრანული ცილების კომპლექსები იქნა სოლუბილიზებული და იმუნოპრეციპიტირებული ანტი-PTEN ანტისხეულის გამოყენებით. თანა-პრეციპიტირებული NHERF1 დონე შემდგომ დადგინდა ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდის გამოყენებით. ანალიზის შედეგად PTEN-NHERF1 კომპლექსების არსებობა ძირითადად გამოვლინდა სინაფსური მემბრანის ფრაქციებში, ხოლო ექსტრასინაფსურ მემბრანაში წარმოქმნილი კომპლექსის დონე დაბალი იყო (სურათი 13A). საყურადღებოა, რომ სინაფსური PTEN-NHERF1 ინტერაქცია საგრძნობლად იყო შემცირებული ფტალატების პრენატალური ზემოქმედების ქვეშ მყოფი ნაშიერების ჰიპოკამპში შესაბამის კონტროლთან შედარებით, რაც მიუთითებს ტოქსიკანტის ზემოქმედების შედეგად წარმოდგენილი ცილების ინტერაქტომის დარღვევაზე.

გლუტამატერგული პოსტსინაფსის პროტეომის დახასიათების შედეგად განხორციელდა PTEN ასოცირებული რამდენიმე ცილის, მათ შორის კარკასულ ცილების, გლუტამატის რეცეპტორების და იონური არხების იდენტიფიკაცია. ცილების ეს ინტერაქტომები ავლენენ მათ აქტივობაზე დამოკიდებულ დინამიკას და სტიმულ-

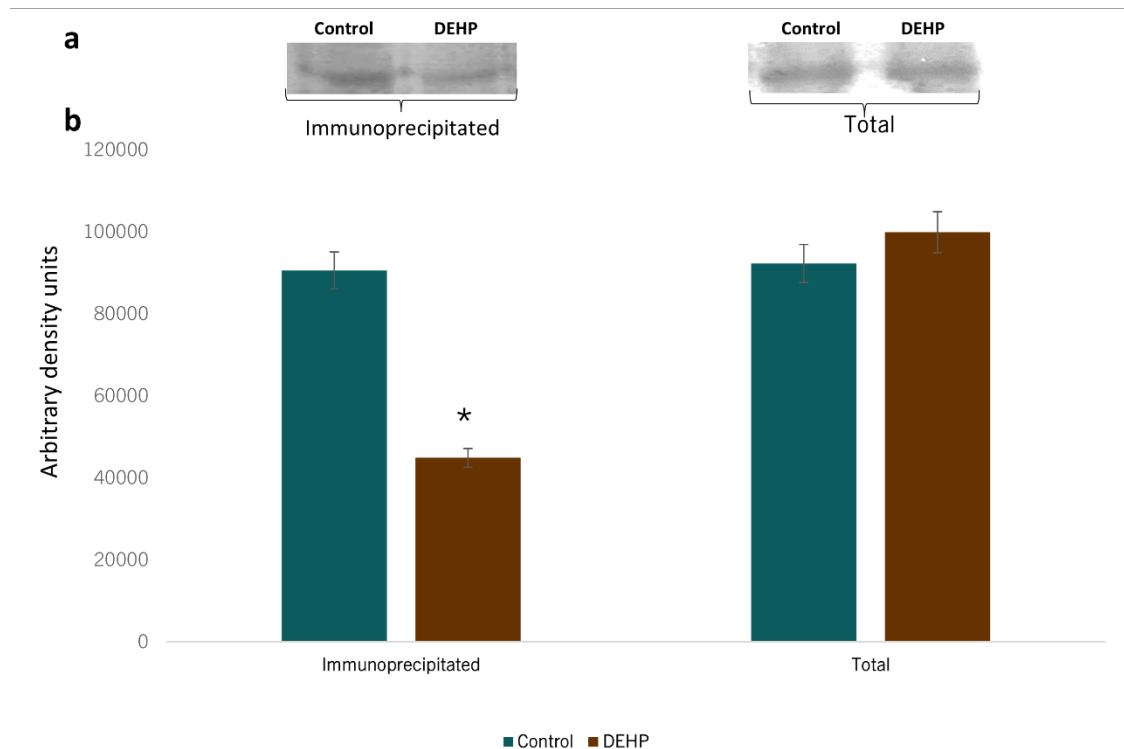
სპეციფიურ მრავალფეროვნებას (Lautz et al., 2021). ნეირონების პოსტსინაფსური გლუტამატის რეცეპტორების რამდენიმე ტიპი PTEN-თან ურთიერთქმედებს კარკასული ცილების მეშვეობით, როგორიცაა NHERF1, რის შედეგადაც ცვლის სინაფსურ აქტივობას (Jurado et al., 2010b; Rademacher & Eickholt, 2019; Yang et al., 2014). ამ მონაცემებზე დაყრდნობით მოვახდინეთ PTEN გლუტამატის რეცეპტორებთან და ტრანსპორტერებთან ასოციაციის ანალიზი.

გლუტამატის ყველა ცნობილი ტრანსპორტერი მთავრდება PDZ დომენით და ეს ურთიერთქმედება აუცილებელია გლუტამატის რეცეპტორების გადაადგილებისთვის და ფუნქციონირებისთვის (Bassan et al., 2008; I. Song & Huganir, 2002). ამგაზნებული ამინომჟავების ტრანსპორტერი-2 (EAAT2) წარმოადგენს გლუტამატის მთავარ ტრანსპორტერს, რომელიც პასუხისმგებელია გლუტამატის 90% შთანთქმაზე მომწიფებულ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. EAAT2-ის PDZ უბანი იკავშირებს ისეთ კარკასულ ცილებს, როგორიცაა NHERF1, რაც აღნიშნული ცილის PTEN-თან ურთიერთქმედებაში სავარაუდო ჩართულობას გულისხმობს. ამის გათვალისწინებით ასევე დავადგინეთ PTEN ასოციაცია EAAT2 ტრანსპორტერთან. იმუნოპრეციპიტაციის და ვესტერნ ბლოტინგის ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ DEHP პრენატალური ზემოქმედების შედეგად გლუტამატის ტრანსპორტერის EAAT2 ექსპრესია მნიშვნელოვნად შემცირდა შესაბამის კონტროლთან შედარებით (სურათი 13B).



სურათი 13. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპის სინაფსურ და ექსტრასინაფსურ ფრაქციებში (საშუალო მონაცემები $n=4$ DEHP ჯგუფისთვის და $n=4$ საკონტროლო ჯგუფისთვის) NHERF1 (A) და EAAT2 (B) დონე PTEN ცილოვანი ინტერაქტომის შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით. სურათის ზედა ნაწილში გამოსახულია შესაბამისი იმუნობლოტინგის ხაზები, რომელიც ასახავს DEHP ილუსტრირებულ ეფექტს NHERF1 და EAAT2 ექსპრესიაზე; გრაფიკები ასახავს DEHP რაოდენობრივ ეფექტს NHERF1 და EAAT2 ექსპრესიაზე; ხაზების ინტენსივობა დათვლილია Image Lite Studio კომპიუტერული პროგრამით. მონაცემები ნორმალიზებულია და გამოხატულია საშუალო ოპტიკური სიმკვრივის სახით $\pm$ საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM). $P < 0.05$

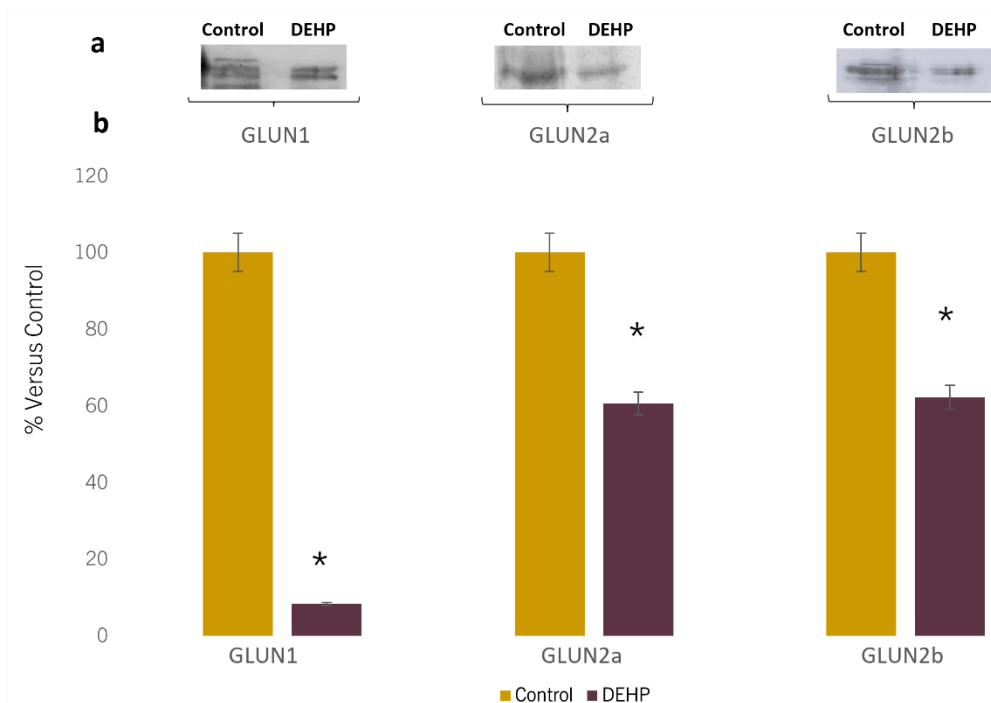
მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ DEHP პრენატალური ზემოქმედება პოტენციურად ცვლის EAAT2 ასოციაციას PTEN-თან მხოლოდ ექსტრასინაფსურ უბნებში, რაც მნიშვნელოვნად იმოქმედებს გლუტამატის ზოგიერთი რეცეპტორის, კერძოდ, mGluR5 და AMPAR, ლატერალურ გადაადგილებასა და მემბრანაში ექსპრესიაზე, (Bodżęta et al., 2021; Moussawi et al., 2011). აქედან გამომდინარე კვლევის შემდგომ ეტაპზე განვსაზღვრეთ აღნიშნული ცილების ურთიერთქმედების ხარისხი. ანალიზის შედეგად გამოვლინდა PTEN შემცველ ჰეტეროკომპლექსში mGluR5 დონის მკვეთრი შემცირება. ასევე საყურადღებოა, რომ შესაბამის კონტროლთან მიმართებაში საერთო (PTEN-თან ასოცირების გარეშე შეფასებული) mGluR5 ექსპრესია პლაზმურ მემბრანაში შეცვლილი არ არის (სურათი 14). მიღებული მონაცემები გვაძლევს საფუძველს ვივარაუდოთ, რომ DEHP ზემოქმედების შემდეგ ხდება ცვლილება PTEN კომპლექსის ფორმირებაში და ამგვარად PTEN-ასოცირებული სასიგნალო გზების ფუნქციონირების მოდულირება.



სურათი 14. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპის სინაფსურ ფრაქციაში (საშუალო მონაცემები DEHP ჯგუფისთვის $n=4$ და საკონტროლო ჯგუფისთვის $n=4$) mGluR5 საერთო დონე და PTEN ცილოვანი ინტერაქტომის შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით. სურათის ზედა ნაწილში გამოსახულია შესაბამისი იმუნობლოტინგის ხაზები, რომელიც ასახავს DEHP ილუსტრირებულ ეფექტს mGluR5 ექსპრესიაზე; გრაფიკები ასახავს DEHP რაოდენობრივ ეფექტს mGluR5 ექსპრესიაზე; ხაზების ინტენსივობა დათვლილია Image Lite Studio კომპიუტერული პროგრამით. მონაცემები ნორმალიზებულია და გამოხატულია საშუალო ოპტიკური სიმკვრივის სახით $\pm$ საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM). $P < 0.05$

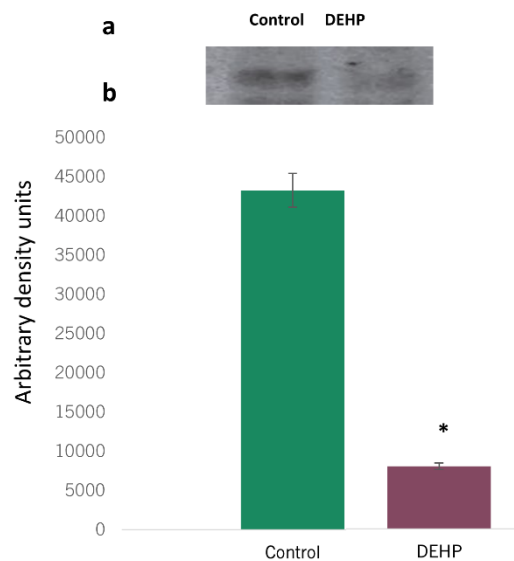
მანამდე ჩატარებული კვლევების შედეგად გამოვლინდა, რომ ჰიპოკამპის ნეირონების მემბრანაზე ლოკალიზებული PTEN ფიზიკურად ურთიერთქმედებს NMDA რეცეპტორების GluN1/GluN2B კომპლექსებთან, რაც ხანგრძლივი დეპრესიის (LTD) ერთ-ერთი გამომწვევი ფაქტორია (Jurado et al., 2010a). იქიდან გამომდინარე, რომ PTEN შესაძლოა ფიზიკურად დაუკავშირდეს NMDA რეცეპტორების GluN1/GluN2B კომპლექსს და ექსპერიმენტების პირველ სერიაში გამოვლინდა DEHP-ის ზემოქმედებით გამოწვეული ცვლილებები NMDA რეცეპტორის სხვადასხვა სუბერთეულების

შემცველობაში, კვლევის შემდეგ ეტაპზე შევისწავლეთ NMDAR სუბერთეულების შემცველობა PTEN-თან ასოცირებულ ჰეტეროკომპლექსში. შედეგად ფტალატების ზემოქმედების ქვეშ მყოფი ცხოველების ნაშიერების ჰიპოკამპში გამოვლინდა სამივე გამოკვლეული სუბერთეულის (GluN1, GluN2A და GluN2B) PTEN-თან დაკავშირების მკვეთრი შემცირება (სურათი 15).



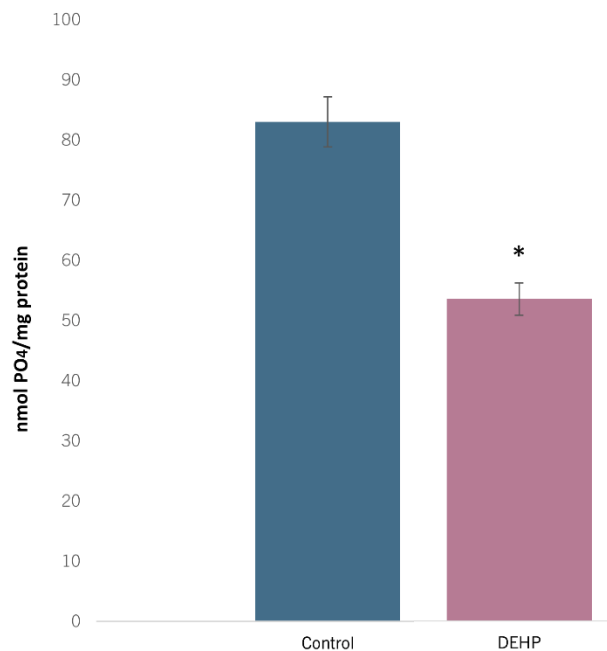
სურათი 15. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპის სინაფსურ ფრაქციაში (საშუალო მონაცემები DEHP ჯგუფისთვის $n=4$ და საკონტროლო ჯგუფისთვის $n=4$) GluN1, GluN2A და GluN2B დონე PTEN ცილოვანი ინტერაქტომის შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით. სურათის ზედა ნაწილში გამოსახულია შესაბამისი იმუნობლოტინგის ხაზები, რომელიც ასახავს DEHP ილუსტრირებულ ეფექტს GluN1, GluN2A და GluN2B ექსპრესიაზე; გრაფიკები ასახავს DEHP რაოდენობრივ ეფექტს GluN1, GluN2A და GluN2B ექსპრესიაზე; ხაზების ინტენსივობა დათვლილია Image Lite Studio კომპიუტერული პროგრამით. მონაცემები ნორმალიზებულია და გამოხატულია % კონტროლთან მიმართებაში $\pm$ საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM). $P < 0.05$

იქიდან გამომდინარე, რომ PTEN ნეგატიურად ამოდულირებს AMPAR ძვრადობას და ზედაპირულ ექსპრესიას (Moult et al., 2010), PTEN დისფუნქციამ შესაძლოა გავლენა მოახდინოს AMPAR ლოკაციის ცვლილების პროცესზე. შესაბამისად განვსაზღვრეთ AMPAR 1 ტიპის სუბერთეულის (GRIA1) შემცველობა PTEN სუპრამოლეკულურ კომპლექსში. თანაიმუნოპრეციპიტაციის ექსპერიმენტების შემდგომი ვესტერნ ბლოტინგის ანალიზის შედეგად ნანახია PTEN-თან დაკავშირებული AMPAR შესაბამისი სუბერთეულის შესაბამის კონტროლთან მიმართებაში შემცირებული დონე ფტალატების ზეგავლენის ქვეშ მყოფ ვირთაგვების ჰიპოკამპში (სურათი 16). ეს მონაცემები გვაძლევს საფუძველს ვივარაუდოთ, რომ DEHP პოტენციურად ცვლის PTEN-ის გლუტამატერგულ ცილებთან კომპლექსის წარმოქმნის პროცესს.



სურათი 16. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპის სინაფსურ ფრაქციაში (საშუალო მონაცემები DEHP ჯგუფისთვის $n=4$ და საკონტროლო ჯგუფისთვის $n=4$) AMPAR ტიპის სუბერთეულის (GRIA1) დონე PTEN ცილოვანი ინტერაქტომის შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი. სურათის ზედა ნაწილში გამოსახულია შესაბამისი იმუნობლოტინგის ხაზები, რომელიც ასახავს DEHP ილუსტრირებულ ეფექტს GRIA1 ექსპრესიაზე; გრაფიკები ასახავს DEHP რაოდენობრივ ეფექტს GRIA1 ექსპრესიაზე; ხაზების ინტენსივობა დათვლილია Image Lite Studio კომპიუტერული პროგრამით. მონაცემები ნორმალიზებულია და გამოხატულია საშუალო ოპტიკური სიმკვრივის სახით $\pm$ საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM). $P < 0.05$

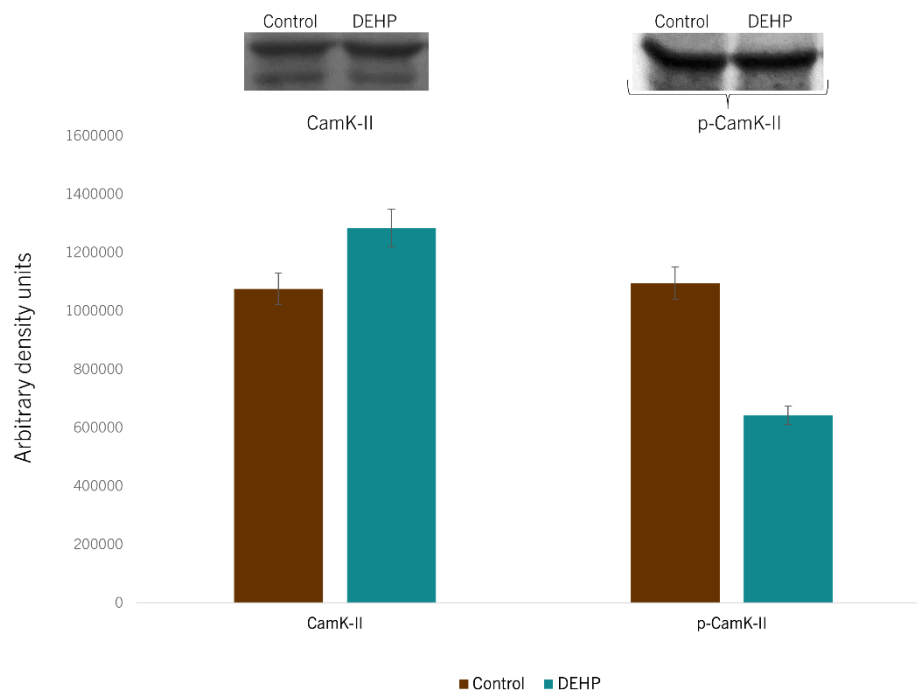
ამგვარად, ფტალატების პრენატალური ზემოქმედება ცხოველებზე მამრ ნაშიერებში იწვევს PTEN-ის ინტერაქტომის მოდიფიკაციას ინდივიდუალური ცილის ექსპრესიაზე ზემოქმედების გარეშე. ეს ცვლილებები შესაძლოა ფტალატებით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესით იყოს გაშუალებული, რომლის მიმართაც PTEN განსაკუთრებით მგრძნობიარეა. PTEN-ის დაჟანგვამ შესაძლოა მოახდინოს დამაკავშირებელ პარტნიორებთან მისი ურთიერთკავშირის მოდულაცია, რითაც მოახდინოს გავლენა დადმავალ სასიგნალო პროცესებზე (Verrastro et al., 2016). ცილების ინტერაქტომის გარდაქმნების შედეგად მოსალოდნელია გარკვეული დადმავალი ეფექტორების და მათთან ასოცირებული ცილების კატალიზური ცილების ცვლილებები. გარკვეულ კვლევებში ნანახია, რომ პირდაპირი ურთიერთკავშირის გზით PTEN α ნეგატიურად არეგულირებს კალცინეირინის აქტივობას. ეს ინჰიბირება შესაძლოა კრიტიკული აღმოჩნდეს კოგნიტურ პროცესებში ჩართული სინაფსური ცილების მდგრადი ფოსფორილების მდგომარეობის შესანარჩუნებლად ჰიპოკამპში (P. Wang et al., 2017a). PPI (ცილა-ცილოვანი ურთიერთობები) კალცინეირინის ფერმენტულ აქტივობაზე გავლენის განსამარტებლად შევაფასეთ კალცინეირინის ცილის ფოსფატაზური აქტივობა (სურათი 17). საკვლევ ობიექტებზე ფტალატების პრენატალური ზემოქმედების შედეგად შემცირდა კალცინეირინის ფოსფატაზური აქტივობა, რაც პოტენციურად მიუთითებს იმაზე, რომ PTEN-ის აქტიური უბნის მასკირება იწვევს ცვლილებებს კალცინეირინის აქტივობაში.



სურათი 17. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპში (საშუალო მონაცემები DEHP ჯგუფისთვის n=4 და საკონტროლო ჯგუფისთვის n=4) DEHP პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი კალცინეირინის ფოსფატაზურ აქტივობაზე. მონაცემები ნორმალიზებულია და გამოხატულია თითო მგ ცილაში PO₄ ნაწილ მოლეკლის საშუალოს სახით ± საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM). სტატისტიკური მონაცემების ანალიზში გამოყენებულია ერთფაქტორიანი ANOVA. $P < 0.05$

უჯრედებში კალციუმ-დამოკიდებულ სიგნალზე PTEN-ის მნიშვნელოვანი გავლენის შესახებ მონაცემები არაერთ ლიტერატურულ წყაროში არის წარმოდგენილი (Pankaew et al., 2022). ნანახია, რომ PTEN α იზოფორმა პირდაპირ ურთიერთქმედებს და ახდენს CaMKII მოდულირებას, ინარჩუნებს კინაზას აქტივირებულ მდგომარეობაში, რაც უზრუნველყოფს ეფექტურ აუტოფოსფორილებას და გრძელვადიან პოტენციაციას (LTP). CaMKII-ის ამ საბაზისო აქტივობის რეგულაციის გზით, PTEN α თამაშობს საკვანძო როლს ჰიპოკამპის ზოგიერთი ფუნქციის კონტროლში (P. Wang et al., 2017b). CaMKII წარმოადგენს თავის ტვინში კალციუმის სიგნალის მნიშვნელოვან ეფექტორულ ფერმენტს. მისი აქტივაცია გამოწვეულია შიდაუჯრედული კალციუმის მომატებული დონით, რაც შემდგომ განსხვავებულ უჯრედულ პროცესში ჩართული სამიზნე ცილების

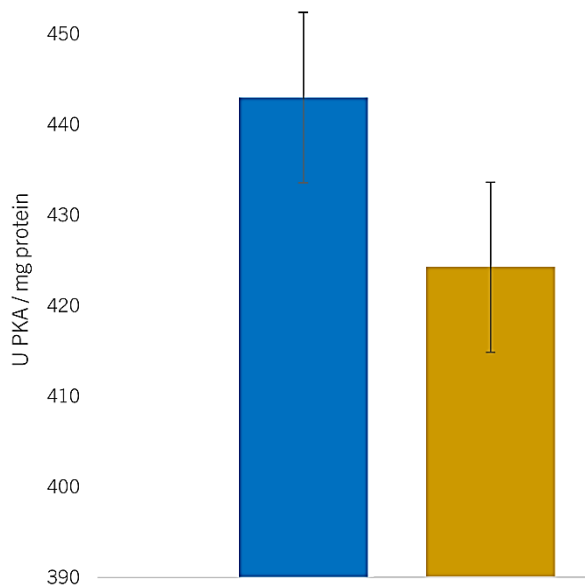
ფოსფორილებას იწვევს, მათ შორის სინაფსური ვეზიკულების მობილიზებაში, გენთა ექსპრესიის რეგულაციასა და სინაფსური პლასტიურობის მოდულირების პროცესში ჩართული მოლეკულების პოსტრანსლაციურ მოდიფიკაციას. აღნიშნული ფერმენტის DEHP-ის ეფექტებში ჩართულობის შესასწავლად განვსაზღვრეთ CaMKII-ის T278 ფოსფორილების დონე. ჩვენი ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების შედეგად CaMKII აუტოფოსფორილება T278 უბანზე საგრძნობლად შემცირებულია (სურათი 18).



სურათი 18. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპის სინაფსურ ფრაქციაში (საშუალო მონაცემები DEHP ჯგუფისთვის $n=4$ და საკონტროლო ჯგუფისთვის $n=4$) CaMK-II და p-CaMK-II დონე PTEN ცილოვანი ინტერაქტომის შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით. სურათის ზედა ნაწილში გამოსახულია შესაბამისი იმუნობლოტინგის ხაზები, რომელიც ასახავს DEHP ილუსტრირებულ ეფექტს CaMK-II და p-CaMK-II ექსპრესიაზე; გრაფიკები ასახავს DEHP რაოდენობრივ ეფექტს CaMK-II და p-CaMK-II ექსპრესიაზე; ხაზების ინტენსივობა დათვლილია Image Lite Studio კომპიუტერული

პროგრამით. მონაცემები ნორმალიზებულია და გამოხატულია საშუალო ოპტიკური სიმკვრივის სახით $\pm$ საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM). $P < 0.05$

იქიდან გამომდინარე, რომ ფოსფორილება T278 უბანზე იწვევს ფერმენტის ტრანსლოკაციას ბირთვში, სადაც ის აადვილებს cAMP-საპასუხო ელემენტის დამაკავშირებელი ცილის (CREB) ფოსფორილებას და საბოლოოდ იწვევს პროტეინკინაზა A (PKA) აქტივობის ცვლილებას, აღნიშნული სასიგნალო მოლეკულები იქცა ჩვენი კვლევის შემდეგ სამიზნედ. PKA აქტივობის შეფასების შედეგად დადგინდა, რომ DEHP პრენატალური ზემოქმედება ვირთაგვების მამრ ნაშიერში PKA-ს შემცირებულ აქტივობას იწვევს (სურათი 19). ეს შედეგი მიუთითებს CaMK-II – CREB დამოკიდებული სასიგნალო გზის შესაძლო ინჰიბირებაზე.



სურათი 19. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების ჰიპოკამპში (საშუალო მონაცემები DEHP ჯგუფისთვის $n=4$ და საკონტროლო ჯგუფისთვის $n=4$) DEHP პრენატალური ზემოქმედების

ეფექტი პროტეინკინაზა A აქტივობაზე. მონაცემები ნორმალიზებულია და გამოხატულია თითო მგ ცილაში ერთეულების საშუალოს სახით $\pm$ საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM). სტატისტიკური მონაცემების ანალიზში გამოყენებულია ერთფაქტორიანი ANOVA. $P < 0.05$

შედეგად, PTEN ინტერაქტომის ანორმალური წყობა ცვლის დაღმავალ კალციუმ-დამოკიდებულ რეგულატორულ გზებს, რაც ნეირონებში გარდასახავს სინაფსურ პროცესებს და მართავს DEHP-ის ზემოქმედებით გაშუალებულ ნეიროლოგიურ დარღვევებს.

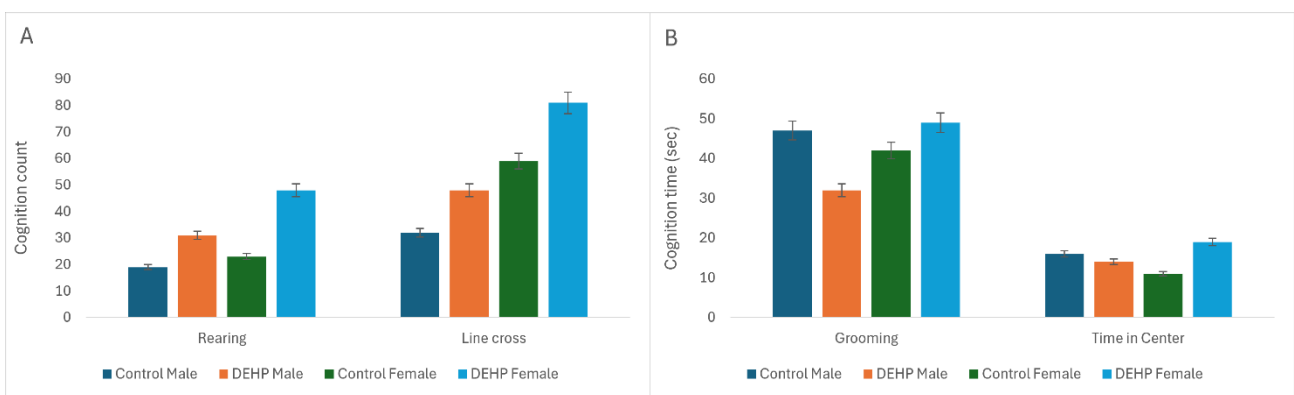
3.13 მამრი და მდედრი ვირთაგვების შედარებითი ანალიზი

3.13.1 ქცევითი ტესტები

კვლევის ფარგლებში ჩავატარეთ ექსპერიმენტების სერია მამრ და მდედრ ნაშიერ ვირთაგვებზე DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების განსხვავებული შედეგების გასარკვევად. ექსპერიმენტების ამ სერიის პირველ ეტაპზე შევისწავლეთ ცვლილებები კოგნიციაში, რის ფარგლებშიც ჩავატარეთ: ღია ველის ტესტი და ახალი ობიექტის ამოცნობის ტესტი.

ღია ველის ტესტის გამოყენებით ჩატარებული ქცევითი ანალიზი ავლენს მნიშვნელოვან ცვლილებებს მოტორულ და შემეცნებით აქტივობაში ორივე სქესის ნაშიერში (სურათი 20 A, 20B). უკანა თათებზე ადგომის რაოდენობა საგრძნობლად იყო მომატებული ორივე სქესის DEHP პრენატალური ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ვირთაგვებში შესაბამის კონტროლებთან შედარებით. აღსანიშნავია, რომ მდედრი ვირთაგვების უკანა თათებზე ადგომის აქტივობა შედარებით მაღალი იყო მამრებთან შედარებით კონტროლის და DEHP ჯგუფებში (სურათი 20A).

ცხვირის მოფხანის ქცევაში სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები ჯგუფებს შორის არ გამოხატულა. კონტრასტულად, ხაზების კვეთის სიხშირე საგრძნობლად მაღალი იყო ორივე, მამრების და მდედრების DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ჯგუფში შესაბამის კონტროლებთან შედარებით. აღნიშნული მატება ისევე, როგორც ზოგადი ლოკომოტორული აქტივობა, უფრო გამოხატული იყო მდედრების ჯგუფებში მამრ ჯგუფებთან შედარებით. ცენტრალურ სივრცეში გატარებული დრო არცერთი სქესის ჯგუფში მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა კონტროლისა და DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ჯგუფებს შორის (სურათი 20B).

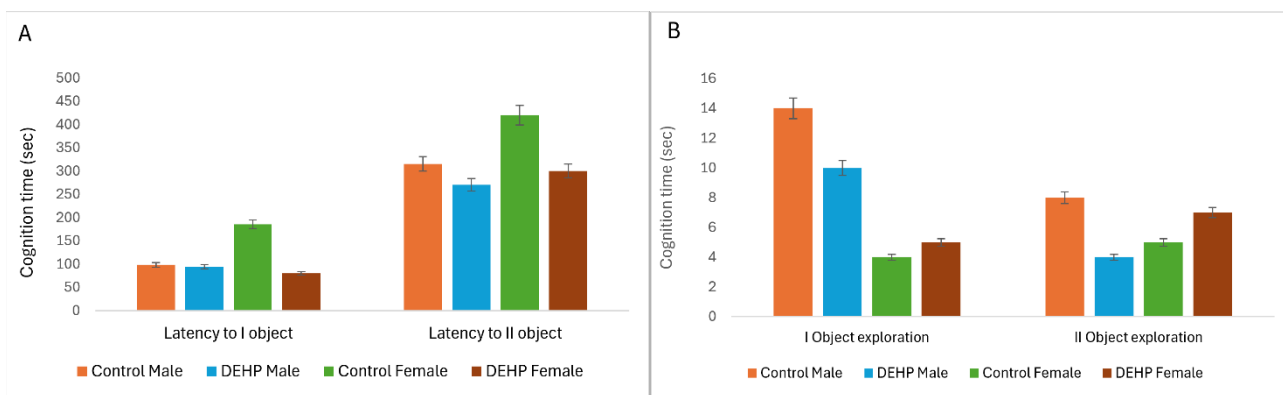


სურათი 20. DEHP ფტალატის პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრი და მდედრი ვირთაგვების (საშუალო მონაცემები DEHP ჯგუფებისთვის $n=10$, საკონტროლო ჯგუფისთვის $n=10$ თითოეული სქესის ობიექტებისთვის) ქცევაზე ღია ველის ტესტში. მონაცემები წარმოდგენილია, როგორც კოგნიციის რაოდენობრივი მაჩვენებლების საშუალო (A) და კოგნიციის ხანგრძლივობის საშუალო (წმ) (B) $\pm$ სტანდარტული ცდომილება (SE). გამოყენებულია ერთფაქტორიანი ANOVA. $P<0.05$

ახალი ობიექტის ამოცნობის ტესტში არცერთ ჯგუფს არ გამოუხატავს სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილება ახალი ობიექტისადმი უპირატესობაში, რაც მიუთითებს რეკოგნიციულ მეხსიერებაზე DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების აღნიშნულ პირობები ამ ტესტის სტატისტიკურ არასანდოობაზე. თუმცა, სქესთან- და ზემოქმედებასთან დაკავშირებული ცვლილებები გამოვლინდა შემეცნებით და ლატენტობის პარამეტრებში (სურათი 21A, 21B). ექსპერიმენტის მესამე დღეს, ნებისმიერ პირველ ობიექტთან მისვლის ლატენტობა დაახლოებით 80 წამით მეტი იყო მდედრი

ვირთაგვების კონტროლის ჯგუფში მამრ ვირთაგვებთან შედარებით, ამავდროულად ლატენტობა მნიშვნელოვნად იყო შემცირებული DEHP-ის ზემოქმედების ქვეშ მყოფი მდედრების ჯგუფში და იყო დაახლოებით 10 წამით ნაკლები DEHP-ის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მამრების ჯგუფში. მეორე ობიექტთან მისვლის ლატენტობა შემცირებული იყო ორივე, მამრების და მდედრების DEHP ჯგუფებში შესაბამის კონტროლებთან შედარებით (სურათი 21A).

ობიექტების დათვალიერების პარამეტრის ანალიზმა გამოავლინა, რომ DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფმა მდედრებმა იმავე სქესის კონტროლის ჯგუფთან შედარებით გამოავლინეს საერთო ობიექტის დათვალიერების ხანგრძლივობის დაახლოებით ორჯერ მეტი მატება. DEHP-ის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მამრ ცხოველებში, ნაცნობი ობიექტის (ობიექტი I) დათვალიერება იყო ოდნავ შემცირებული მამრების კონტროლის ჯგუფთან შედარებით. ახალი ობიექტის (ობიექტი II) დათვალიერება დაახლოებით ორჯერ იყო შემცირებული DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მამრ ვირთაგვებში შესაბამის კონტროლთან შედარებით, როდესაც DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფმა მდედრებმა გამოავლინეს შეუმჩნეველი მომატება ახალი ობიექტის დათვალიერების დროში (დაახლოებით 3 წამი) მდედრების კონტროლთან შედარებით (სურათი 21B).



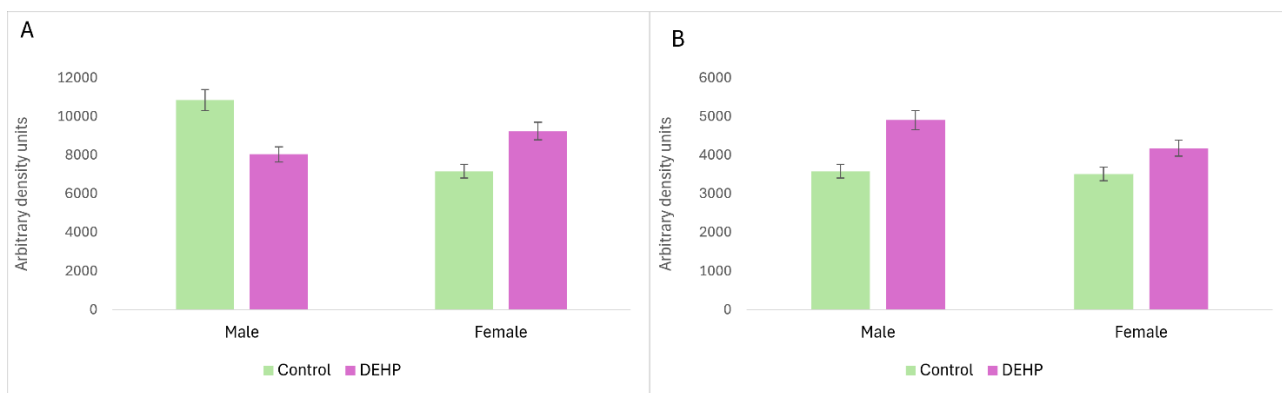
სურათი 21. DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრ და მდედრ ვირთაგვებზე (საშუალო მონაცემები DEHP ჯგუფებისთვის $n=10$, საკონტროლო ჯგუფისთვის $n=10$ თითოეული სქესის ობიექტებისთვის) ახალი ობიექტის ამოცნობის ტესტში. (A) ლატენტობა ობიექტებისადმი ექსპერიმენტის მეორე დღეს; (B) ორივე ობიექტის დათვალიერების დრო ექსპერიმენტის მეორე დღეს; მონაცემები წარმოდგენილია, როგორც კოვარიაციის ხანგრძლივობის საშუალო მაჩვენებელი $\pm$ სტანდარტული ცდომილება (SE). გამოყენებულია ერთფაქტორიანი ANOVA. $P<0.05$

3.13.2 ბიოქიმიური და მოლეკულური ანალიზი

DEHP ფტალატის პრენატალური ზემოქმედების შედეგად სქესზე-დამოკიდებული ცვლილებების დასადგენად შევისწავლეთ Akt, p-Akt, CaMK-II და p-CaMK-II დონეები ჰიპოკამპის ციტოზოლურ ფრაქციაში ვესტერნ ბლოტინგის ანალიზის მეშვეობით. ასევე, დავადგინეთ CREB აქტივობების ცვლილება ELISA მეთოდის გამოყენებით.

ვესტერნ ბლოტინგის ანალიზის შედეგად გამოვლინდა სქესზე-დამოკიდებული ცვლილებები საერთო Akt და ფოსფორილებული Akt (p-Akt) დონეებს შორის ჰიპოკამპის ციტოზოლურ ფრაქციაში DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების შედეგად. კონტროლის ჯგუფის ცხოველებში, საერთო Akt დონე 34%-ით იყო შემცირებული მდედრებში მამრებთან შედარებით. DEHP-ის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ცხოველებში საერთო Akt დონე 16%-ით იყო მომატებული მდედრი ვირთაგვების ჯგუფში DEHP-ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მამრების ჯგუფთან შედარებით. შესაბამის კონტროლებთან მიმართებაში საერთო Akt დონე 26%-ით შემცირებულია მამრებში და 29%-ით მომატებულია DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მდედრებში (სურათი 22A).

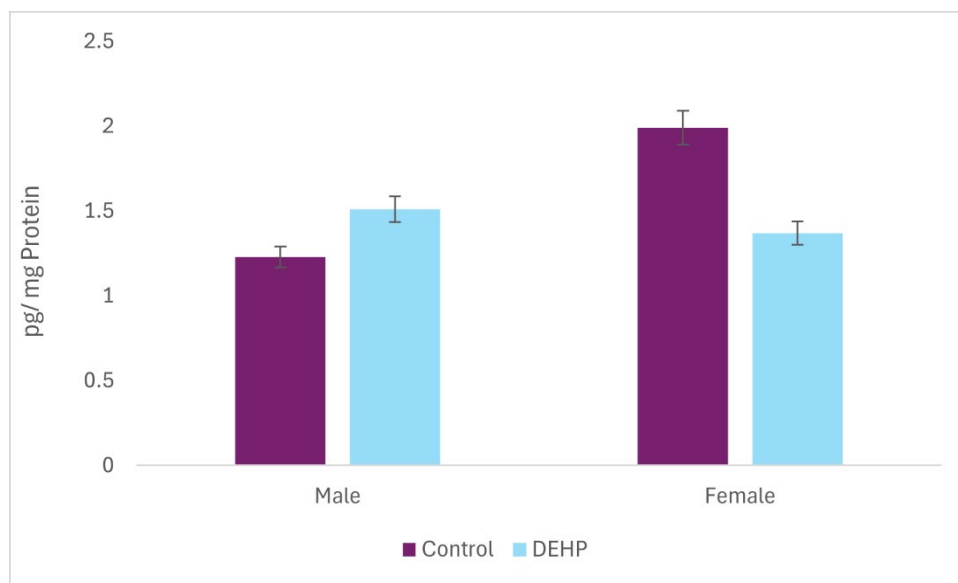
შესაბამის კონტროლებთან მიმართებაში, ფორფორილირებული Akt დონე მომატებულია დაახლოებით 37%-ით DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მამრებში და 19% - ით DEHP ზემოქმედების მყოფ მდედრებში (სურათი 22B).



სურათი 22. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრი და მდედრი ვირთაგვების (საშუალო მონაცემები DEHP ჯგუფებისთვის $n=4$, საკონტროლო ჯგუფისთვის $n=4$ თითოეული სქესის ობიექტებისთვის) ჰიპოკამპის ციტოზოლურ ფრაქციაში Akt (A) და p-Akt (B) ცილების შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით. თითოეული ანალიზის შესაბამისი ხაზები მიღებული და მათი ინტენსივობა დათვლილი იყო Image Lite Studio კომპიუტერული პროგრამის გამოყენებით. მონაცემები ნორმალიზებული და გამოხატული იყო საშუალო ოპტიკური სიმკვრივის პირობითი ერთეულების სახით $\pm$ საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM). $P < 0.05$

ჰიპოკამპის ბირთვულ ფრაქციაში CREB-ის რაოდენობრივი ანალიზის შედეგად ასევე გამოვლინდა სქესზე და ზემოქმედებაზე დამოკიდებული ცვლილებები. კონტროლის ჯგუფის ცხოველებში, CREB-ის დონე 62%-ით მეტი იყო მდედრების ჯგუფის ვირთაგვებში მამრების ჯგუფის ვირთაგვებთან შედარებით. DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ცხოველებში, CREB დონე 8%-ით ნაკლები იყო მდედრებში მამრებთან შედარებით.

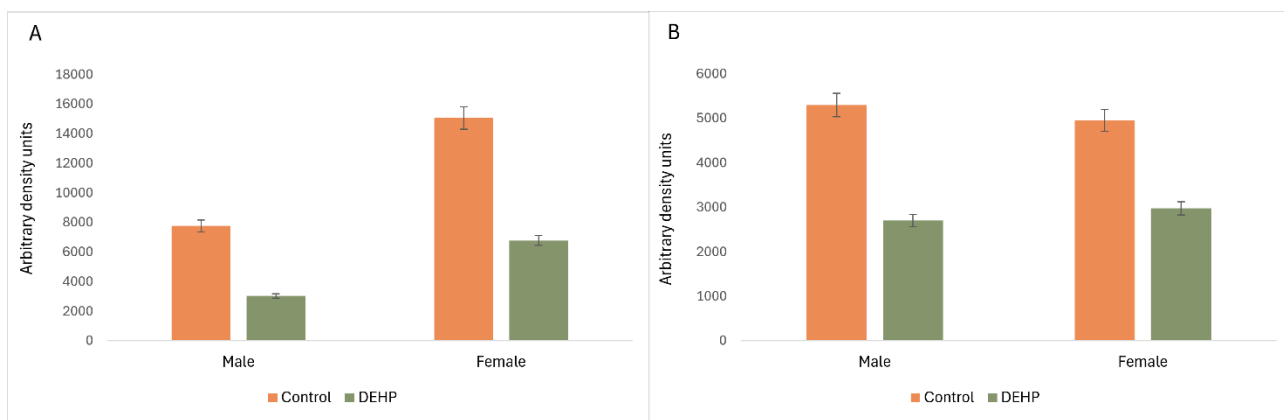
შესაბამის კონტროლთან მიმართებაში, CREB დონე 22%-ით მეტი იყო DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფი მამრების ჯგუფში და 31%-ით ნაკლები DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მდედრი ვირთაგვების ჯგუფში (სურათი 23).



სურათი 23. DEHP და საკონტროლო ჯგუფის მამრი და მდედრი ვირთაგვების (საშუალო მონაცემები DEHP ჯგუფებისთვის $n=4$, საკონტროლო ჯგუფისთვის $n=4$ თითოეული სქესის ობიექტებისთვის) ჰიპოკამპის ბირთვში DEHP პრენატალური ზემოქმედების ეფექტი CREB აქტივობაზე. მონაცემები ნორმალიზებულია და გამოხატულია თითო მგ ცილაში პიკოგრამების საშუალოს სახით $\pm$ საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM). სტატისტიკური მონაცემების ანალიზში გამოყენებულია ორფაქტორიანი ANOVA. $P<0.05$

ვესტერნ ბლოტინგის ანალიზის შედეგად ასევე გამოვლინდა ცვლილებები საერთო და ფოსფორილებული CaMK-II ჰიპოკამპის ციტოზოლურ ფრაქციებში. კონტროლის ჯგუფის ცხოველებში, საერთო CaMKII დონე 94%-ით მაღალი იყო მდედრებში მამრებთან შედარებით. DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების ქვეშ ცხოველებში, საერთო CaMKII დონე 187%-ით მაღალი იყო მდედრებში DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მამრებთან შედარებით. შესაბამის კონტროლებთან მიმართებაში, საერთო CaMKII დონე 61%-ით მცირე იყო DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მამრების ჯგუფში და 55%-ით DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მდედრების ჯგუფში (სურათი 24A).

შესაბამის კონტროლთან მიმართებაში, ფოსფორილებული CaMKII დონე 49%-ით შემცირდა DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მამრი ვირთაგვების ჯგუფში და 48%-ით DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფი მდედრი ვირთაგვების ჯგუფში (სურათი 24ბ).



სურათი 24. DEHP და საკონტროლო მამრი და მდედრი ვირთაგვების (საშუალო მონაცემები DEHP ჯგუფებისთვის $n=4$, საკონტროლო ჯგუფისთვის $n=4$ თითოეული სქესის ობიექტებისთვის) ჰიპოკამპის ციტოზოლურ ფრაქციაში CaMK-II (A) და p-CaMK-II (B) ცილების შედარებითი რაოდენობრივი ანალიზი ვესტერნ ბლოტინგის მეთოდით. ხაზების ინტენსივობა დათვლილია Image Lite Studio კომპიუტერული პროგრამით. მონაცემები ნორმალიზებულია და გამოხატულია საშუალო ოპტიკური სიმკვრივის სახით $\pm$ საშუალოს სტანდარტული ცდომილება (SEM). $P < 0.05$

თავი IV. მიღებული შედეგების განხილვა

ლიპოფილურობიდან გამომდინარე, DEHP ვრცელდება ღვიძლში, ნაწლავებში, კუნთებში, თირკმელებში და ცხიმოვან ქსოვილში, სადაც ის აკუმულირდება. ადამიანებთან შედარებით, ვირთაგვების ორგანიზმში DEHP უფრო სწრაფად მეტაბოლიზდება ესთერაზების მაღალი აქტივობის და დამჟანგველი გზების გამო (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US), 2022; Kurata et al., 2012). ვირთაგვებში ესთერაზების და ლიპაზების მეშვეობით DEHP სწრაფად იშლება მონო (2-ეთილჰექსილ) ფტალატად (MEHP) და 2-ეთილჰექსანოლად ღვიძლსა და კუჭნაწლავის ტრაქტში (K. Choi et al., 2012b). ორსულ ვირთაგვებში DEHP და მისი მეტაბოლიტები კვეთენ პლაცენტას და ასევე გამოიყოფა დედის რძეში, რის შედეგადაც ნაყოფები და ჩვილები ექვემდებარება პლასტიფიკატორის ზემოქმედებას. მაღალი ლიფოპილურობა და ნეირონთებითი პასუხების წამოწყების უნარი ასევე ზრდის DEHP-ის მიერ ჰემატოენცეფალური ბარიერის გადალახვის შესაძლებლობას (Ren et al., 2023). კვლევების შედეგად დგინდება, რომ აღნიშნული პლასტიფიკატორის მიერ ჰემატოენცეფალური ბარიერის გადალახვა

გაადვილებულია მისი განვლადობის მომატების და ნორმალური ფუნქციის დაზიანების გზით. მცირე დოზებშიც კი DEHP-ს აქვს უნარი გამოიწვიოს ნეიროანთება, დაარღვიოს ნეირონების ფუნქციონირება და გამოიწვიონ ჰემატოენცეფალური ბარიერის ენდოთელიუმის მჭიდროდ დაკავშირებული უჯრედების (tight junctions) ცვლილება (Ahmadpour et al., 2021). განსხვავებული კვლევების თანახმად DEHP ძირითადად ზემოქმედებს თავის ტვინის ორ სტრუქტურაზე: ჰიპოკამპზე და პრეფრონტალურ ქერქზე, თუმცა ჩვენი ექსპერიმენტების თანახმად ცვლილებები დიდწილად ნაჩვენებია ჰიპოკამპში (Holahan & Smith, 2015b; Kang et al., 2021b).

იქიდან გამომდინარე, რომ ჰიპოკამპი პასუხისმგებელია შეცვლილი ფუნქციების მნიშვნელოვან წილზე (ნერვული პლასტიურობა, კოგნიტური ფლექსიბელობა, შფოთვითი ქცევა, დასწავლა და მეხსიერება), მისი მომატებული მგრძნობელობა და დაუცველობა ფტალატების ზემოქმედების მიმართ ლოგიკურია. ბოლო წლებში რამდენიმე ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა კავშირი DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედებისა და ჰიპოკამპში ნეირონების რაოდენობის შემცირებას შორის მამრ თაგვებში. ამ პროცესებს ასევე თან მოჰყვება ოქსიდაციური სტრესი და ნეიროანთება. აღნიშნული შედეგები მჭიდრო კავშირშია მომატებულ შფოთვით ქცევასთან და ამოცნობის მეხსიერების დაქვეითებასთან (Barakat et al., 2018). გარდა ამისა, აღწერილი იყო მამრ ვირთაგვებზე DEHP პერინატალური ზემოქმედების შედეგად გამოვლენილი დენდრიტული ქსელის შემცირებული კომპლექსურობით ჰიპოკამპში, კერძოდ CA1 პირამიდულ ნეირონებში (You et al., 2018).

DEHP პრენატალური ზემოქმედებით გამოწვეული ბიოქიმიური და ქცევითი ცვლილებების ანალიზი თავდაპირველად ფოკუსირდა ვირთაგვების მამრ ნაშიერზე. ეს არჩევანი ძირითადად დაფუძნებული იყო ფაქტზე, რომ მამრი ვირთაგვები მდებარე ვირთაგვებთან შედარებით ტოქსინების ზემოქმედებაზე საპასუხო რეაქციის გაცილებით მეტ სტაბილურობას და ჰორმონალური ბალანსის მერყეობის მიმართ ნაკლებ მგრძნობელობას ამჟღავნებენ. გარდა ამისა, მამრი ვირთაგვები ავლენენ ფიზიოლოგიასთან დაკავშირებული და სოციალური ქცევის შედარებით

თანმიმდევრულ პატერნს, რაც ამცირებს დამაბნეველი, არეული ცვლადების ალბათობას და ამგვარად ზრდის კვლევის შედეგების სანდოობას და შედარებადობას (Chu et al., 2023; Lovick & Zangrossi, 2021). კვლევის დიზაინისთვის შეირჩა ზემოქმედების პრენატალური პერიოდი, რადგანაც განვითარებადი თავის ტვინი DEHP-ის ზემოქმედების მიმართ მეტად მოწყვლად სამიზნეს წარმოადგენს. დამატებითად, განვითარების აღნიშნულ პერიოდში ტოქსიკანტების და ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმი თითქმის არ ხორციელდება, შედეგად პლაცენტარული და ჰემატოენცეფალური ბარიერების გადალახვის უნარის მქონე აგენტი მეტწილად პირდაპირ მოქმედებს თავის ტვინზე და მის ფუნქციაზე (Wager & Thompson, 2025).

ჩვენს მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგად გამოვლინდა, რომ DEHP-ის პრენატალური ორალური ზემოქმედება 500 მგ/კგ/დღეში კონცენტრაციით იწვევს მიშვნელოვან ცვლილებებს მამრი ნაშიერების ნეიროგანვითარებაში, რომელიც შესაძლოა გამოხატული იყოს მშობიარობიდან 10 კვირაშიც კი, როდესაც ფტალატების პოსტნატალური ზემოქმედება არ ხორციელდება. გაძლიერებული შფოთვის დონე გამოხატულია უკანა თათებზე ადგომების მომატებული რაოდენობის, კოგნიტურ ტესტებში ხაზების კვეთის რაოდენობების, ასევე ქაოტური მოძრაობის და შემცირებული გრუმინგის სახით. ამ ცვლილებებს თან ახლავს შემცირებული რეკოგნიციული მეხსიერების დონე და ინტერესის დაკარგვა ახალი ობიექტის ამოცნობის ტესტში. იქიდან გამომდინარე, რომ მომატებული შფოთვა ხშირად ასოცირებულია ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ჯირკვლის (HPA) ღერძთან, ჰიპოთალამუსი იყო შერჩეული დარღვევების შემდგომი შესწავლისთვის ჰიპოკამთან და პრეფრონტალურ ქერქთან ერთად. კასპაზა-3 ანალიზის შემდგომ გამოვლინდა, რომ ჰიპოკამში არის DEHP-ის ნეიროტოქსიკურობის მთავარი სამიზნე. BDNF-ის მომატებული შემცველობა ჰიპოკამში ასევე მიუთითებს აღნიშნული სტრუქტურის პრინციპულ როლზე ქცევით ცვლილებებში. BDNF-ის დონის ცვლილება ხშირად დაკავშირებულია ნეიროდეგენერაციული დაავადებების განვითარებასთან და მისი ჭარბი გამოყოფა შესაძლოა იყოს კომპენსატორული მექანიზმის ამუშავების შედეგი (S.-Y. Lee et al., 2016; Tanila, 2017). Cominski et. al. (Cominski et al., 2014) კვლევების თანახმად ჰიპოკამში

ჩართულია შფოთვითი დარღვევების და აქტიური განრიდების პროცესებში, რაც ჩვენს ვარაუდს დამატებითად ამყარებს. ჩვენ ჰიპოთეზას ასევე აძლიერებს DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების შედეგად ლიტერატურაში ნაჩვენები ჰიპოკამპის პირამიდული ნეირონების შემცირებული რაოდენობა (Barakat et al., 2018).

ზუსტი მექანიზმები, რომლებიც ხსნის სიცოცხლის საწყის ეტაპებზე DEHP-ის უარყოფით ეფექტებს ნეიროგანვითარებაზე, დაუზუსტებელია. იქიდან გამომდინარე, რომ DEHP გარდაიქმნება აქტიურ მონოესთერულ მეტაბოლიტად მონო (2-ეთილჰექსილ) ფტალატად (MEHP) და ორივე ფტალატის პლაცენტაში შეღწევადობა მაღალია, MEHP შესაძლოა ასევე აშუალებდეს ნეიროტოქსიკურ ეფექტს (Hartwig, 2016). ბოლო პერიოდში ჩატარებული კვლევების შედეგად გამოვლინდა, რომ DEHP-ის ზემოქმედება ნეირობლასტომას უჯრედებისა და ღვიძლის სიმსივნური უჯრედების გაძლიერებული პროლიფერაციის და მეტასტაზის გამომწვევი ფაქტორია, რაც მოიცავს PI3K/Akt/mTOR სასიგნალო გზის აქტივაციას (X. Chen et al., 2013). მომატებული PI3K/Akt/mTOR სიგნალის დონე ასევე ნაჩვენებია DEHP-ის დედის ორგანიზმზე ზემოქმედების შედეგად F1 და F2 შთამომავლობაში (X. Wu et al., 2018). ჩვენი ექსპერიმენტები ასევე ადასტურებს წარმოდგენილი ტოქსიკურობის მექანიზმის ჩართულობას პრენატალურ ნეიროტოქსიკურობაში და ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემების ანალიზით ვლინდება Akt/mTOR სასიგნალო გზის სელექციური გაძლიერება ჰიპოკამპში. იქიდან გამომდინარე, რომ Akt/mTOR აქტივაცია უკიდურესად დამოკიდებულია PI(3,4,5)P3 კონცენტრაციაზე და PTEN-ის აქტივობასა და ლოკალიზაციაზე, რომელიც ახდენს PI(3,4,5)P3 დეფოსფორილებას, ასევე წარმოადგენს PI3-კინაზას სასიგნალო გზის ანტაგონისტს და მოქმედებს, როგორც Akt ნეგატიური მარეგულირებელი ვირთაგვების ჰიპოკამპში (Ning et al., 2004).

PTEN წარმოადგენს ლიპიდების და ცილების ფოსფატაზას, რომელიც ჩართულია სხვადასხვა ცილით გაშუალებული პროცესის რეგულაციის მექანიზმებში. ციტოზოლური PTEN-ის გარდამავალი ასოციაცია პლაზმურ ან სხვა მემბრანებთან ცვლის მის დადმავალ ეფექტორებს და შესაბამისად, უჯრედულ პასუხს. DEHP-ის ზემოქმედების

ქვეშ მყოფი ვირთაგვების ჰიპოკამპში ნანახი PTEN-ის შემცირებული დონე წარმოადგენს სავარაუდო საკვანძო მექანიზმს, რომელიც დარღვეულ კოგნიტურ ქცევას და შფოთვის უდევს საფუძვლად. ფოსფატაზისა და TENsin-ის ჰომოლოგის (PTEN) მე-10 ქრომოსომაში ლოკალიზებული გენი აღიარებულია აუტიზმის სპექტრის დარღვევების (ASD) სინდრომის განვითარების რისკთან დაკავშირებულ ალელად. ASD მიეკუთვნება ნეიროგანვითარების დარღვევას, რომელიც განისაზღვრება სიმპტომების ორი ფუძე დომენით: სოციალური კომუნიკაცია/ურთიერთქმედება და შეზღუდული/განმეორებადი ქცევა (American Psychiatric Association, 2013; Butler et al., 2005; Gabrielli et al., 2019; Tilot et al., 2015). იქიდან გამომდინარე, რომ PTEN მონაწილეობს PIP3/PIP2 შეფარდების ჩამოყალიბებაში, აღნიშნული მოლეკულის სწორი ლოკალიზაცია მემბრანაზე შესაძლოა ჩაითვალოს კრიტიკულ ფაქტორად იმ აუცილებელი კომპონენტების რეგრუტირებისთვის, რომლებიც საჭიროა ნეირონის სხვადასხვა უბნების ზრდისა და ფორმირებისთვის. აღნიშნულ მოსაზრებას ასევე ამყარებს მტკიცებულება, რომ PTEN გვხვდება უმეტეს ნეირიტებში, აქსონებსა და დენდრიტებში. ნეირონებში PTEN შეიძლება უჯრედული მემბრანიდან იზოლირდეს და გარკვეულ პირობებში შერჩევითად მემბრანაზე რეგრუტირდეს.

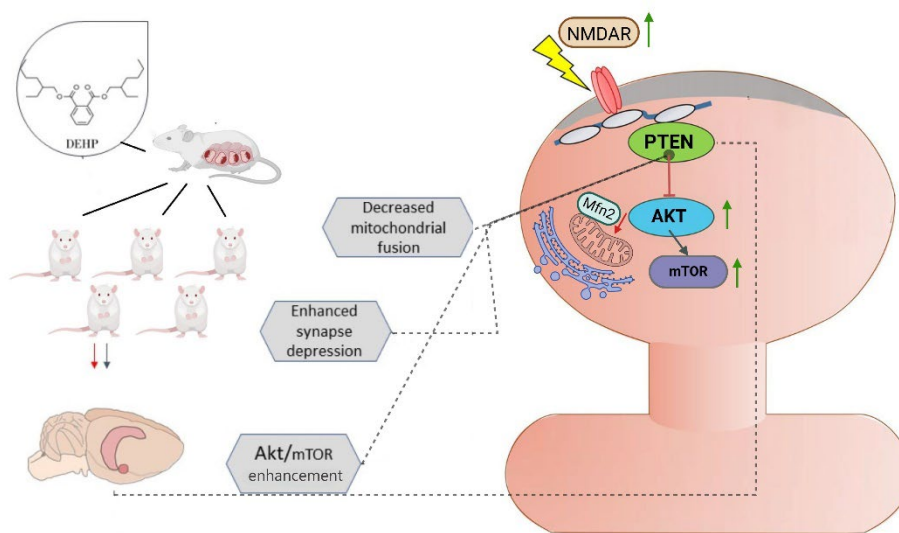
მრავალფეროვანი მექანიზმები, მათ შორის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები, ცილა-ცილოვანი ურთიერთობები და მემბრანების ლიპიდური რაფტები, არეგულირებენ PTEN-ის სუბუჯრედულ ლოკალიზაციას. ამგვარად, PTEN-ის ფუნქცია დამოკიდებულია არამხოლოდ ფერმენტულ აქტივობაზე, არამედ აღნიშნული მოლეკულის სივრცით გადანაწილებაზეც. მაგალითად, ალცჰაიმერის დაავადების (AD) მოდელზე ჩატარებული კვლევის ფარგლებში ნაჩვენებია, რომ Aβ იწვევს სინაფსური დეპრესიისკენ გადანაცვლებას ჰიპოკამპის ნეირონების პოსტსინაფსურ ტერმინალზე PTEN წვდომის და აკუმულაციის გამოწვევის გზით (Díaz González et al., 2021). DEHP-ის ზემოქმედების ქვეშ მყოფი და საკონტროლო ვირთაგვების ჰიპოკამპის სინაფსურ მემბრანაში PTEN-ის შემცველობის ანალიზმა აჩვენა სინაფსური PTEN ცილის მომატებული დონე შესაბამის კონტროლთან მიმართებაში. შესაბამისად, DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების შედეგად ხორციელდება PTEN რელოკაცია ციტოზოლიდან სინაფსურ მემბრანებზე,

სადაც PTEN ურთიერთქმედებს NMDA გლუტამატის რეცეპტორებთან და მონაწილეობს გრძელვადიან დეპრესიაში (LTD) (Díaz González et al., 2021; Jurado et al., 2010b; Sánchez-Puelles et al., 2019).

Aβ-ის საპასუხოდ პოსტსინაფსურ განყოფილებებში ნანახია PTEN-ის აკუმულაცია (Díaz González et al., 2021). PTEN შეიძლება ჰიპოკამპის ნეირონებში ფიზიკურად ურთიერთქმედებდეს NMDA რეცეპტორების GluN1/GluN2B შემცველ კომპლექსთან და შედეგად იწვევდეს სინაფსურ დეპრესიას (Arendt et al., 2010; Díaz González et al., 2021; Jurado et al., 2010b). ჰიპოკამპის სინაფსურ მემბრანაში ცილების შემადგენლობის კვლევის შედეგად ასევე ნანახია GluN2B შემცველი NMDA რეცეპტორების დონის მატება, რომელიც გამოწვეულია DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედებით.

ამასთანავე ნანახია, რომ გარკვეული პათოლოგიების მსვლელობისას და აპოპტოზური სტიმულის საპასუხოდ ჰიპოკამპის ნეირონებში ვლინდება PTEN ასოციაცია მიტოქონდრიულ მემბრანებთან (Zhu et al., 2006). PTEN მეშვეობით მიტოფაგიის რეგულაციის შესაძლო მექანიზმი უნდა მოიცავდეს pSer72-RAB7A დეფოსფორილებას (Hanafusa et al., 2019; Shinde & Maddika, 2016) და AMPK-CREB გზის მიერ MFN2 დონის შემცირებას (P. Li et al., 2020). ექსპერიმენტების მსვლელობისას შევისწავლეთ DEHP გამოწვეული ცვლილებები მიტოქონდრიული დინამიკის საკვანძო მოლეკულებში - DRP1 (ფიჟენის მარკერი), MFN2 (ფიუჟენის მარკერი) და Nrf1 (მიტოქონდრიულ ბიოგენეზში ჩართული). შედეგად გამოვავლინეთ MFN2 შემცირებული დონე, რომელიც შესაძლოა PTEN მიტოქონდრიაზე რელოკაციით იყოს პროვოცირებული. MFN2 წარმოადგენს მიტოქონდრიული ფიუჟენის საკვანძო მარკერს, რომელიც დაკავშირებულია ER-სტრესის მიმართ ტოლერანტობასთან ნეირონებსა და ასტროციტებში. აღნიშნული მოლეკულის დაუნრეგულაცია ნანახია ისეთი პათოლოგიური პროცესების დროს, როგორიცაა ექსციტოტოქსიკურობა და დაყოვნებული ნეირონული სიკვდილი. ვინაიდან მიტოქონდრიული შერწყმა მიჩნეულია პოტენციურ კომპენსატორულ მექანიზმად, რომელიც ეხმარება უჯრედების აპოპტოზისგან დაცვაში, შემცირებული MFN2 დონე შესაძლოა უჯრედში შეაფერხოს

სტრესის შემსუბუქების და გადარჩენის უნარი (Filadi et al., 2018; Martorell-Riera et al., 2014).



სურათი 25. DEHP პრენატალური ზემოქმედებით გამოწვეული ჰიპოკამპის ნეიროტოქსიკურობის შემოთავაზებული მექანიზმი

შესაძლო მექანიზმი, რომელიც ნერვულ უჯრედებში PTEN ლოკალიზაციის ცვლილების გზით DEHP-ის ეფექტს უდევს საფუძვლად, შეიძლება მემბრანული ლიპიდების ცვლილებების მიზეზიც იყოს (Tang et al., 2015; Y. Xu et al., 2008b). მაღალი ლიპოფილურობიდან გამომდინარე, ჩამოუყალიბებელ თავის ტვინში ისეთი ნაერთების ზემოქმედება, როგორიცაა DEHP, შესაძლოა იწვევდეს ცვლილებებს ცხიმოვანი მჟავების კომპოზიციაში და შემდგომ მოქმედებდეს სიგნალის ტრანსდუქციის გზებზე, რის შედეგადაც ფერხდება ნეიროგანვითარების პროცესი.

იმის გათვალისწინებით, რომ ფტალატები სინაფსურ პლასტიურობაზე ახდენენ გავლენას, შემდგომ ეტაპზე განვსაზღვრეთ DEHP-ის პრენატალური ეფექტი ცილა-ცილოვან ურთიერთობებზე (PPI) ნაშიერის ჰიპოკამპის გლუტამატერგული სინაფსების კომპონენტებში. რეგულატორული ცილების გარემოს სტრესის მიმართ მომატებული მგრძნობელობიდან (S. L. Smith, 2022), და ჩვენს მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტული

მონაცემებიდან გამომდინარე ვივარაუდეთ, რომ ფტალატების ეფექტი PTEN-ის ინტერაქტომსა და სასიგნალო გზებთან არის ასოცირებული. PTEN და მისი დაღმავალი სასიგნალო კასკადი არეგულირებს თავის ტვინის განვითარების პროცესებს უჯრედული პროლიფერაციის და დიფერენციაციის, მიგრაციის, ნეირიტული წანაზარდების, სინაფტოგენეზის და მიელინიზაციის დროს. PTEN ძლიერად ექსპრესირდება ნეირონებში და ბოლო პერიოდში ჩატარებული კვლევების ფარგლებში აღინიშნება, რომ მისი ფოსფატაზური აქტივობის დარღვევა მოქმედებს რამდენიმე მნიშვნელოვან ნეირონულ ფუნქციაზე, მათ შორის სინაფსურ პლასტიურობაზე (Skelton et al., 2020). PTEN დისრეგულაცია სიდრმისეულად მოქმედებს მეხსიერების უჯრედულ მექანიზმებზე და იწვევს დეფიციტს LTP და LTD მექანიზმებში. ამ სტრუქტურული და ფუნქციური დისბალანსის შედეგად ვითარდება საერთო ნეირონული ჰიპერაგზნებადობის მდგომარეობა, რაც შეიძლება პირდაპირ ტრანსლირდეს ადამიანის ისეთ ნევროლოგიურ დაავადებებში, როგორიცაა აუტიზმის სპექტრის დარღვევები (ASD), ინტელექტუალური უნარების შეზღუდვა და ეპილეფსია (Garcia-Junco-Clemente & Golshani, 2014). ცილა-ცილოვან ურთიერთობებს და PTEN ინტერაქტომს შეუძლიათ PTEN-ის ახალ ფუნქციებზე მოახდინონ გავლენა კომპლექსის ფორმირების რეგულაციის გზით, ცილის სტაბილურობით და განსხვავებული პოსტსინაფსური სტრუქტურების სუბუჯრედული ლოკალიზაციით, მათ შორის გლუტამატის რეცეპტორების, ტრანსპორტერების და ა.შ. (Mosessian & Wu, 2010). PTEN-ის დაკავშირება სპეციფიურ PDZ დომენის შემცველ ცილებთან აძლიერებს PTEN ცილის სტაბილურობას (Valiente et al., 2005). PTEN-ის მულტიცილოვანი კომპლექსი შეიძლება მოქმედებდეს ინდივიდუალურ რეგულატორულ სისტემაში დაღმავალ პროცესებში. შესაბამისად, ფტალატების ზემოქმედების საპასუხო ცვლილებები PTEN-თან ასოცირებულ სასიგნალო სისტემებში შესაძლოა ტოქსიკანტების მოქმედების ერთ-ერთი საკვანძო მექანიზმი იყოს.

ჩვენი შედეგების თანახმად ჰიპოკამპში PTEN წარმოქმნის ჰეტეროკომპლექსს კარკასულ პარტნიორებთან - NHERF-თან. NHERF ამოდულირებს მეტაბოტროპული და იონოტროპული რეცეპტორების შიდაუჯრედულ გადაადგილებას გლუტამატერგულ სინაფსში (Bodzęta et al., 2021; Filippov et al., 2010) და შესაძლოა პირდაპირ

ურთიერთქმედებდეს PTEN-თან (Y. Takahashi et al., 2006). NHERF შეიცავს ორ ტანდემურ PDZ დომენს და C-ტერმინალურ თანმიმდევრობას, რომელიც იკავშირებს ციტოქონჩხის მემბრანული ადაპტორების რამდენიმე წევრს. შესაბამისად, ამ ორი ცილის შეერთების შედეგად შესაძლოა წარმოიქმნას მასიური სუპრამოლეკულური კარკასული კომპლექსი, რომელსაც გააჩნია რამდენიმე სხვა ცილის დაკავშირების უნარი. მიღებული შედეგების საფუძველზე, შემდგომ განვსაზღვრეთ PTEN ინტერაქტომის ცილები ჰიპოკამპის მემბრანის სინაფსურ და ექსტრასინაფსურ ნაწილში. შედეგად გამოვლინდა, რომ NMDAR სუბერთეულები GluN1, GluN2A და GluN2B, AMPAR სუბერთეული GRIA1, ასევე mGluR1/5 და EAAT2 ასოცირებულია PTEN-თან და მშობელ ვირთაგვებზე DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების შედეგად მამრ ნაშიერში ეს ასოციაცია მკვეთრად შემცირდა. იქიდან გამომდინარე, რომ ფტალატების ზემოქმედების შედეგად ამ გლუტამატერგული სინაფსური ცილების საერთო დონე ძირითადად არ შეცვლილა და ზოგ შემთხვევაში მოიმატა, ჰეტეროკომპლექსში არსებული ცილების ნანახი შემცირება სავარაუდოდ გამოწვეულია კარკასული ცილების, როგორიცაა PTEN და NHERF, სტრუქტურული ცვლილებებით. იქიდან გამომდინარე, რომ ორივე ზემოთაღნიშნული ცილა მგრძნობიარეა ოქსიდაციური სტრესის მიმართ (S. L. Smith, 2022; Verrastro et al., 2016), და ROS-ის მიერ მათი მოდიფიკაცია ცვლის ცილის სტრუქტურას, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ჰიპოკამპის გლუტამატერგულ სინაფსებში ოქსიდაციური სტრესის შედეგად ცილოვან ინტერაქტომში იცვლება გარკვეული ცილების პოზიცია.

ცილების რედისტრიბუცია PTEN-ის ინტერაქტომში იწვევს ცვლილებებს შიდაუჯრედული რეგულატორული ეფექტორების აქტივობაში. ჩვენი შედეგების თანახმად ვლინდება, რომ DEHP-ის ვირთაგვებზე პრენატალური ზემოქმედების შედეგად შემცირდა კალცინეირინის და CaM კინაზა II აქტივობა. CaMKII სიგნალი წარმოადგენს უჯრედული სტრესის და ფუნქციონირების ცენტრალურ ინტეგრატორს. თანამედროვე კვლევები ხაზს უსვამს CaMKII-ის ახალ და სპეციფიურ რეგულატორულ როლს უჯრედული დაზიანების შუამავლობაში: ის მოქმედებს, როგორც ენდოპლაზმური ბადის საკვანძო კომპონენტი და ამ გზით ER სტრესი/CaMKII ღერძი ამოღულირებს ფეროპტოზს (Y. Zhang et al., 2025). CaMKII სასიგნალო გზა წარმოადგენს კრიტიკულ

კვანძს, სადაც გარემო სტრესორებს აქვთ უნარი ზოგადი უჯრედული ტოქსიკურობა გარდაქმნან ცნს-თვის და სინაფსისთვის სპეციფიურ დისფუნქციად.

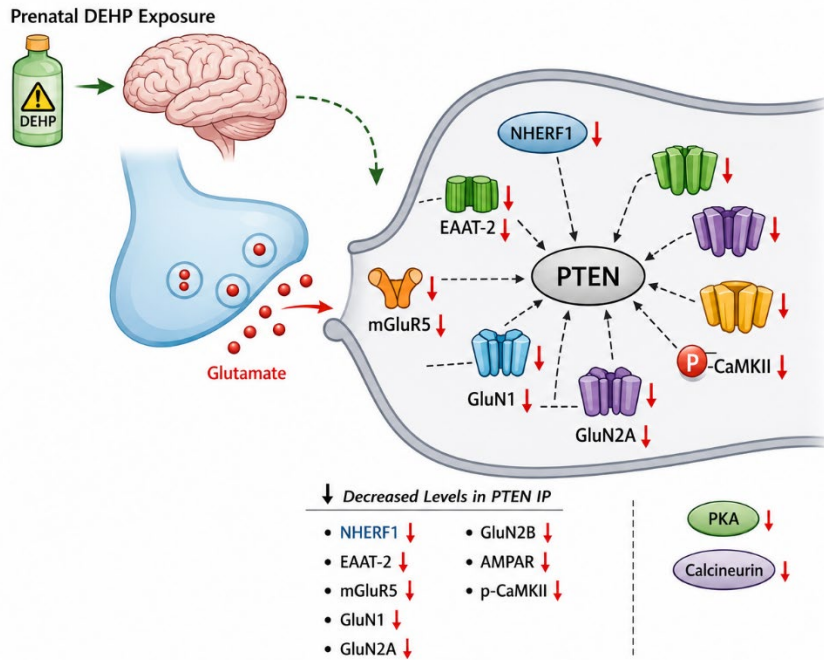
კალციუმ-დამოკიდებული სიგნალის ამგვარ დათრგუნვას თანმიმდევრულად მოჰყვება პროტეინკინაზა A-ს დონის შემცირება ნაშიერების ჰიპოკამპში. CaM-კინაზა II მეტწილად ლოკალიზებულია გლუტამატერგული სინაფსების პოსტსინაფსურ სიმკვრივეზე და მისი T286 ნაშთზე აუტოფოსფოლირების შემცირება თრგუნავს დასწავლის და მეხსიერების პროცესებს (Zalcman et al., 2018). პოსტსინაფსურ სიმკვრივეზე CaMKII ბმას წარმოქმნის მრავალ ცილასთან, მათ შორის NMDA რეცეპტორები, სინაფსინ 1, F-აქტინი და კალციუმის არხები. ეს ბმები და ფოსფოლირების რეაქცია არეგულირებს ამ და სხვა ცილების აუტონომურ აქტივობას, ლოკაციას და ტრანსპორტს (Hell, 2014; Lucchesi et al., 2011). შესაბამისად, ფტალატების ზემოქმედებით გამოწვეული აღნიშნული ფერმენტის დონის შემცირება შესაძლოა ჰიპოკამპში პლასტიურობის პროცესების დათრგუნვაზე მიუთითებდეს.

ციკლური AMP/PKA სიგნალი გადამწყვეტია გრძელვადიანი სინაფსური პლასტიურობისთვის და მეხსიერების სხვადასხვა ტიპებისთვის (Abel & Nguyen, 2008). PKA პირდაპირ შეუღებულია NMDAR რეცეპტორებთან A-კინაზას ღუზა ცილის მეშვეობით, რაც ხელმისაწვდომს ხდის NMDAR არხის აქტივობის მოდულაციას PKA მიერ (Westphal et al., 1999). PKA-დამოკიდებული სინაფსური პლასტიურობა დაკავშირებულია დაბოლოებებში კალციუმის სიგნალთან და NMDA რეცეპტორების მიერ კალციუმის გამტარობასთან. ეს მექანიზმი არეგულირებს კალციუმის ინფლუქსს ჰიპოკამპის ნეირონებში, რაც კრიტიკული განმსაზღვრელია იმისა, თუ სინაფსური პლასტიურობის რომელი ტიპი გამოვლინდება. PKA აქტივობით გაშუალებული AMPAR-ის ფოსფორილება ჩართულია ჰიპოკამპში გრძელვადიანი პოტენციაციის (LTP) ექსპრესიაში. შიდაუჯრედული Gria1 C-ტერმინალის დომენზე სერინის ნაშთები ფოსფორილდება CaMKII-ს და PKA-ს მიერ, რაც მნიშვნელოვანია სინაფსური პლასტიურობის გარკვეული ფორმების ექსპრესიისთვის (Abel & Nguyen, 2008). აქედან გამომდინარე, მშობელ ვირთაგვებზე ფტალატების ზემოქმედების შედეგად ნაშიერში

CaM კინაზას და PKA-ს აქტივობების დაქვეითება გავლენას ახდენს ჰიპოკამპის სინაფსურ პლასტიურობაზე და შესაძლოა თავის ტვინში კოგნიტური ფუნქციების დათრგუნვა გამოიწვიოს.

კვლევის მიღებული შედეგების გათვალისწინებით შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ DEHP-ის შერჩეული კონცენტრაციით პრენატალური ზემოქმედება იწვევს შეუქცევად ცვლილებებს ვირთაგვების მამრ ნაშიერებში. ცვლილებები გამოხატულია ძირითადად ჰიპოკამპში, რაც კოგნიტური ქცევის და მომატებული შფოთვის საგრძნობ ცვლილებებს უდევს საფუძვლად. განვითარებად თავის ტვინში DEHP-ის მიერ გამოწვეული ნეიროტოქსიკურობის მოლეკულური მექანიზმი მოიცავს ცვლილებებს PTEN სუბუჯრედულ ლოკალიზაციაში, რომელიც თრგუნავს Akt/mTOR სიგნალს, აძლიერებს GluN2B NMDA გაშუალებულ სინაფსურ დეპრესიას და ამცირებს მიტოქონდრიულ შერწყმას.

გარდა ამისა, შედეგები გვაწვდის ახალ მტკიცებულებას, რომ DEHP პრენატალური ზემოქმედება არღვევს PTEN ცილოვანი ინტერაქტომის კომპოზიციას და ფუნქციურ დინამიკას ექსციტოტოქსიკურ სინაფსებზე. ჩვენი კვლევების ფარგლებში გამოვლინდა, რომ DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების შედეგად ნაშიერებში ქვეითდება PTEN-ის ასოციაცია საკვანძო პოსტსინაფსური ცილებთან, მათ შორის კარკასულ ცილა NHERF1-სთან, NMDA და AMPA რეცეპტორების გარკვეულ სუბერთეულებთან, გლუტამატის მეტაბოტროპულ რეცეპტორის მე5 ტიპთან (mGluR5) და აგზნებადი ამინომჟავების ტრანსპორტერთან-2 (EAAT2), მემბრანებში მათი საერთო დონის ცვლილების გარეშე.



სურათი 26. DEHP პრენატალური ზემოქმედებით PTEN ჰეტეროკომპლექსის დარღვევის შემოთავაზებული მექანიზმი

მამრ და მდედრ ვირთაგვებზე DEHP ფტალატის პრენატალური ზემოქმედების შედარებითი ანალიზის შედეგად დადგინდა, რომ DEHP იწვევს სქესზე დამოკიდებულ ცვლილებებს ქცევით ფენოტიპებში და ჰიპოკამპის საკვანძო სასიგნალო გზებში, რომლებიც ჩართულია სინაფსურ პლასტიურობაში, ნეირონულ გადარჩენასა და კოგნიტურ ფუნქციაში. ქცევითი ექსპერიმენტების მონაცემები მიუთითებს მომატებულ ლოკომოტორულ და შემეცნებით აქტივობაზე DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ორივე სქესის ჯგუფებში, სადაც ფენოტიპის ცვლილებები უფრო გამოკვეთილად მდედრებში აღინიშნებოდა. უკანა თათებზე ადგომის და ხაზების კვეთის მომატებული რაოდენობა ხშირად განიმარტება, როგორც მომატებული აგზნების, შფოთვის მაგვარი ქცევის ან შეცვლილი ემოციური რეაქტიულობის ინდექსი. არსებული კვლევების ფარგლებში ასევე ნანახია, რომ ღია ველის ტესტის შედეგად მდედრი ვირთაგვები გამოხატავდნენ უფრო მაღალ საბაზისო აქტივობას მამრებთან შედარებით (Knight et al., 2021). ეს ყოველივე

შესაძლოა მიუთითებდეს სქესზე დამოკიდებულ ცვლილებებზე ჰორმონალურ სტატუსსა და სტრესზე მგრძნობელობაში.

ახალი ობიექტის ამოცნობის ტესტში მამრი და მდედრი ვირთაგვების ჯგუფების განსხვავებაში სტატისტიკურად სანდო ეფექტების ნაკლებობა მიუთითებს იმაზე, რომ DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების შედეგად რეკოგნიციული მეხსიერების დაზიანება სქესზე დამოკიდებული არ არის. თუმცა, შეცვლილი ლატენცობა ობიექტამდე და შემეცნებითი პატერნები განსაკუთრებით გამოხატული მდედრებში იყო. აღნიშნული მონაცემების საფუძველზე შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ DEHP ზემოქმედების შედეგად ვლინდება ცვლილებები ობიექტზე მიმართულ ქცევის ემოციურ და მოტივაციურ კომპონენტებში. აღსანიშნავია, რომ ნორმალურ პირობებში ქცევითი ექსპერიმენტების ჩატარებისას, მდედრების შესრულებადობა აღემატება მამრებისას (Becegato & Silva, 2022). ახალი ობიექტის დათვალიერების ხანგრძლივობის შემცირება DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მამრებში შესაძლოა მიუთითებდეს შემცირებულ მოტივაციაზე და აპათიის მსგავს ქცევაზე (Pocviciute et al., 2025). ამავდროულად, ობიექტების დათვალიერების მომატებული ინტენსივობა მდედრებში შესაძლოა თანხვედრაში იყოს გაზრდილ შფოთვასა და აგზნებასთან (Castillo et al., 2022).

მამრ და მდედრ ვირთაგვებზე DEHP პრენატალური ზემოქმედების შედეგად მოლეკულურ დონეზე გამოვლინდა გამოხატული, სქესზე დამოკიდებული Akt/CREB სასიგნალო ღერძის დისრეგულაცია ჰიპოკამპში. ნეირონული ზრდის, გადარჩენის და პლასტიურობის საკვანძო რეგულატორი Akt მკვეთრად შემცირებული იყო DEHP ზემოქმედების ქვეშ მყოფ მამრებში, თუმცა მომატებული იყო მდედრებში, რაც მიუთითებს სქეს-სპეციფიურ მოდულაციაზე, რომელიც სავარაუდოდ გაშუალებულია ესტროგენით და IGF-1 სიგნალით (Camper-Kirby et al., 2001).

პარალელურად ნანახი იყო ცვლილებები CREB-ის აქტივობაში, რომელიც წარმოადგენს ტრანსკრიფციის ფაქტორს ნეირონულ გადარჩენაში, პლასტიურობაში, დასწავლაში და მეხსიერებაში ჩართული გენებისთვის. ექსპერიმენტების შედეგად, CREB აქტივობა მომატებული იყო DEHP-ის ზემოქმედების ქვეშ მყოფი მამრების ჯგუფში და

მკვეთრად შემცირებული იყო DEHP-ის ზემოქმედების ქვეშ მყოფი მდედრების ჯგუფში. აღნიშნული მონაცემები ადასტურებს Akt/CREB ღერძის სქეს-სპეციფიურ დარღვევებს და მიუთითებს დიფერენცირებულ დადმავალ ტრანსკრიფციულ ეფექტებზე, რომლებიც სავარაუდოდ საფუძვლად უდევს სქეს-სპეციფიურ ქცევებს (Benito & Barco, 2010; Feng et al., 2025).

DEHP-ის პრენატალური ზემოქმედების შედეგად CaMKII, რომელიც სინაფსურ პლასტიურობაში და მეხსიერებაში ჩართული აუცილებელი კინაზაა, დონე მკვეთრად იყო დაქვეითებული ორივე სქესის ჯგუფში. შემცირება აღინიშნებოდა საერთო და ფოსფორირებულ ფორმაში, რაც მიუთითებს კალციუმზე დამოკიდებული სიგნალის დათრგუნვაზე. იმის გათვალისწინებით, რომ ფტალატების ზემოქმედების შედეგად ირღვევა კალციუმის არხების ფუნქცია, CaMKII-ის აქტივობის დათრგუნვა სავარაუდოდ ასახავს DEHP-ით გამოწვეულ შეფერხებას კალციუმის ინფლუქსში და შიდაუჯრედული კალციუმის სიგნალში (Y. Lu et al., 2022; Posnack et al., 2015b). თუმცა CaMKII შემთხვევაში სქეს-სპეციფიური ცვლილებები არ აღინიშნებოდა.

კვლევის ფარგლებში მიღებული შედეგების საფუძველზე შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ფტალატების ზემოქმედების შედეგად ხდება ჰიპოკამპის ფუნქციის დარღვევა ორსაფეხურიანი მექანიზმის მეშვეობით: პირველ რიგში პოსტსინაფსურ სიმკვრივეზე PTEN-რეცეპტორული სიგნალის კომპლექსის დესტაბილიზაციის გზით, მეორე - კინაზა/ფოსფატაზა დისბალანსის გამოწვევით, რაც ცვლის სინაფსის რეაგირების უნარს. ერთად ეს ეფექტები შესაძლოა დარღვეულ დასწავლას და მეხსიერებას, დეფექტებს დენდრიტულ ფუნქციაში და სინაფსურ დეფიციტებს ედოს საფუძვლად.

საბოლოოდ, ვირთაგვებზე DEHP პრენატალური ზემოქმედების შედეგად იცვლება ზემოთაღნიშნული ინტერაქტომში ცილების კომპლექსის ფორმირება, რაც იწვევს მამრ ნაშიერებში სინაფსურ პლასტიურობაში ჩართული სისტემების აქტივობის დაქვეითებას. ვვარაუდობთ, რომ ეს ცვლილებები ასევე საფუძვლად უდევს თავის ტვინის კოგნიტური ფუნქციების დარღვევას.

დასკვნები

- მოუმწიფებელ თავის ტვინში DEHP გამოწვეული ნეიროტოქსიკურობის მოლეკულური მექანიზმი მოიცავს ცვლილებებს კოგნიტურ ქცევაში და სივრცით მეხსიერებაში მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპში.
- DEHP პრენატალური ზემოქმედებით გამოწვეულ ცვლილებებს თან ახლავს BDNF დონის მატება, Akt/mTOR სასიგნალო გზის აქტივობის მომატება და PTEN/NMDA GluN2B-GluN1 გაშუალებული სინაფსური დეპრესია.
- DEHP ზემოქმედება ცვლის PTEN სუბუჯრედულ ლოკალიზაციას, რაც იწვევს დარღვეულ სინაფსურ ტრანსმისიას და კოგნიტურ დისფუნქციას მამრ ვირთაგვებში
- DEHP პრენატალური ადმინისტრირება ვირთაგვების ნაშიერის ჰიპოკამპში იწვევს PTEN დაქვეითებულ ასოციაციას კარკასულ ცილა NHERF1, NMDA რეცეპტორების სუბერთეულებთან, AMPA რეცეპტორის სუბერთეულთან, მეტაბოტროპულ გლუტამატის რეცეპტორ 5 და აგზნებად ამინომჟავების ტრანსპორტერ-2
- ვირთაგვებზე ფტალატების პრენატალური ზემოქმედების შედეგად ჰიპოკამპში მიმდინარეობს კალცინერინის ფოსფატაზური აქტივობის დაუნრეგულაცია და შემცირებული პროტეინკინაზა A აქტივობა
- DEHP პრენატალური ზემოქმედება სქეს-სპეციფიურ ცვლილებებს ავლენს: მდედრ ვირთაგვებში მამრებთან შედარებით მკვეთრად არის გამოხატული ჰიპერაქტიური, აგზნებითი ფენოტიპი; ხოლო მამრ ვირთაგვებში მდედრებთან შედარებით ვლინდება სინაფსური პლასტიურობის დარღვევა და აპათია
- DEHP ფტალატის პრენატალური ორალური ზემოქმედება შერჩეულ კონცენტრაციებში იწვევს შეუქცევად ცვლილებებს მამრი ნაშიერი ვირთაგვების თავის ტვინის სტრუქტურების სასიგნალო გზებში და დარღვევებს ცილა-ცილოვან ურთიერთობებში.

ბიბლიოგრაფია

- Abel, T., & Nguyen, P. V. (2008). Regulation of hippocampus-dependent memory by cyclic AMP-dependent protein kinase. *Prog Brain Res*, 97–115. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)00006-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00006-4)
- Agarwal, A., Gupta, S., & Sharma, R. K. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 3(1), 28. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-28>
- Agarwal, D. K., Eustis, S., Lamb, J. C., Reel, J. R., & Kluwe, W. M. (1986). Effects of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate on the Gonadal Pathophysiology, Sperm Morphology, and Reproductive Performance of Male Rats. *Environmental Health Perspectives*, 65, 343. <https://doi.org/10.2307/3430202>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (1995). Toxicological Profile for Diethyl Phthalate. *U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service*.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (1997). Toxicological Profile for Di-n-octylphthalate (DNOP). *U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service*.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2001). Toxicological Profile for Di-n-butyl Phthalate. Update. *U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service*.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2002). Toxicological Profile for Di(2ethylhexyl)phthalate (DEHP). *U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service*.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US). (2022). TOXICOKINETICS, SUSCEPTIBLE POPULATIONS, BIOMARKERS, CHEMICAL INTERACTIONS. In *Toxicological Profile for Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP)* (3).
- Ahern, T. P., Broe, A., Lash, T. L., Cronin-Fenton, D. P., Ulrichsen, S. P., Christiansen, P. M., Cole, B. F., Tamimi, R. M., Sørensen, H. T., & Damkier, P. (2019). Phthalate Exposure and Breast Cancer Incidence: A Danish Nationwide Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, 37(21), 1800–1809. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02202>
- Ahern, T. P., Spector, L. G., Damkier, P., Öztürk Esen, B., Ulrichsen, S. P., Eriksen, K., Lash, T. L., Sørensen, H. T., & Cronin-Fenton, D. P. (2022). Medication–Associated Phthalate Exposure and Childhood Cancer Incidence. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 114(6), 885–894. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac045>
- Ahmadpour, D., Mhaouty-Kodja, S., & Grange-Messent, V. (2021). Disruption of the blood-brain barrier and its close environment following adult exposure to low doses of di(2-ethylhexyl)phthalate alone or in an environmental phthalate mixture in male mice. *Chemosphere*, 282, 131013. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2021.131013>
- Alimonti, A., Carracedo, A., Clohessy, J. G., Trotman, L. C., Nardella, C., Egia, A., Salmena, L., Sampieri, K., Haveman, W. J., Brogi, E., Richardson, A. L., Zhang, J., & Pandolfi, P. P. (2010). Subtle variations in Pten dose determine cancer susceptibility. *Nature Genetics*, 42(5), 454–458. <https://doi.org/10.1038/ng.556>
- Alsen, M., Sinclair, C., Cooke, P., Ziadkhanpour, K., Genden, E., & van Gerwen, M. (2021). Endocrine Disrupting Chemicals and Thyroid Cancer: An Overview. *Toxics*, 9(1), 14. <https://doi.org/10.3390/toxics9010014>

- Altinbilek, B., & Manahan-Vaughan, D. (2009). A specific role for group II metabotropic glutamate receptors in hippocampal long-term depression and spatial memory. *Neuroscience*, 158(1), 149–158. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.07.045>
- Amara, I., Timoumi, R., Annabi, E., Neffati, F., Najjar, M. F., Bouaziz, C., & Abid-Essefi, S. (2019a). Di (2-ethylhexyl) phthalate induces cardiac disorders in BALB/c mice. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(8), 7540–7549. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04219-w>
- Amara, I., Timoumi, R., Annabi, E., Neffati, F., Najjar, M. F., Bouaziz, C., & Abid-Essefi, S. (2019b). Di (2-ethylhexyl) phthalate induces cardiac disorders in BALB/c mice. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(8), 7540–7549. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04219-w>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. *American Psychiatric Association*, 5.
- Andrade, A. J. M., Grande, S. W., Talsness, C. E., Grote, K., & Chahoud, I. (2006a). A dose–response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP): Non-monotonic dose–response and low dose effects on rat brain aromatase activity. *Toxicology*, 227(3), 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.07.022>
- Andrade, A. J. M., Grande, S. W., Talsness, C. E., Grote, K., & Chahoud, I. (2006b). A dose–response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP): Non-monotonic dose–response and low dose effects on rat brain aromatase activity. *Toxicology*, 227(3), 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.07.022>
- Anway, M. D., Rekow, S. S., & Skinner, M. K. (2008). Transgenerational epigenetic programming of the embryonic testis transcriptome. *Genomics*, 91(1), 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.10.002>
- Arendt, K. L., Royo, M., Fernández-Monreal, M., Knafo, S., Petrok, C. N., Martens, J. R., & Esteban, J. A. (2010). PIP3 controls synaptic function by maintaining AMPA receptor clustering at the postsynaptic membrane. *Nature Neuroscience*, 13(1), 36–44. <https://doi.org/10.1038/nn.2462>
- Armat, A., Pooladi, A., Seyedoshohadaei, S. A., Moradveisi, B., khanyabzadeh, M., Badri, S., & Rahimi Darehbagh, R. (2025). Mitochondrial dynamics and function in neural differentiation: a systematic review. *European Journal of Medical Research*, 30(1), 1209. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03478-3>
- Backman, S. A., Stambolic, V., Suzuki, A., Haight, J., Elia, A., Pretorius, J., Tsao, M.-S., Shannon, P., Bolon, B., Ivy, G. O., & Mak, T. W. (2001). Deletion of Pten in mouse brain causes seizures, ataxia and defects in soma size resembling Lhermitte-Duclos disease. *Nature Genetics*, 29(4), 396–403. <https://doi.org/10.1038/ng782>
- Bading, H. (2017). Therapeutic targeting of the pathological triad of extrasynaptic NMDA receptor signaling in neurodegenerations. *Journal of Experimental Medicine*, 214(3), 569–578. <https://doi.org/10.1084/jem.20161673>
- Baek, J. H., Jung, S., Son, H., Kang, J. S., & Kim, H. J. (2020). Glutamine Supplementation Prevents Chronic Stress-Induced Mild Cognitive Impairment. *Nutrients*, 12(4), 910. <https://doi.org/10.3390/nu12040910>
- Baek, J. H., Vignesh, A., Son, H., Lee, D. H., Roh, G. S., Kang, S. S., Cho, G. J., Choi, W. S., & Kim, H. J. (2019). Glutamine Supplementation Ameliorates Chronic Stress-induced Reductions in Glutamate and

- Glutamine Transporters in the Mouse Prefrontal Cortex. *Experimental Neurobiology*, 28(2), 270–278. <https://doi.org/10.5607/en.2019.28.2.270>
- Bai, J., Zhang, X., Hu, L., Chen, X., & Wang, R. (2025). Comprehensive insights into DEHP neurotoxicity across the lifespan: Behavioral effects, mechanisms, and preventive strategies. *Chemico-Biological Interactions*, 422, 111807. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111807>
- Bai, X., Ma, D., Liu, A., Shen, X., Wang, Q. J., Liu, Y., & Jiang, Y. (2007). Rheb Activates mTOR by Antagonizing Its Endogenous Inhibitor, FKBP38. *Science*, 318(5852), 977–980. <https://doi.org/10.1126/science.1147379>
- Barakat, R., Lin, P.-C., Park, C. J., Best-Popescu, C., Bakry, H. H., Abosalem, M. E., Abdelaleem, N. M., Flaws, J. A., & Ko, C. (2018). Prenatal Exposure to DEHP Induces Neuronal Degeneration and Neurobehavioral Abnormalities in Adult Male Mice. *Toxicol Sci*, 164(2), 439–452. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy103>
- Barco, A., Bailey, C. H., & Kandel, E. R. (2006). Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory. *Journal of Neurochemistry*, 97(6), 1520–1533. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03870.x>
- Barreca, S., Indelicato, R., Orecchio, S., & Pace, A. (2014). Photodegradation of selected phthalates on mural painting surfaces under UV light irradiation. *Microchemical Journal*, 114, 192–196. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2014.01.004>
- Bassan, M., Liu, H., Madsen, K. L., Armsen, W., Zhou, J., DeSilva, T., Chen, W., Paradise, A., Brasch, M. A., Staudinger, J., Gether, U., Irwin, N., & Rosenberg, P. A. (2008). Interaction between the glutamate transporter GLT1b and the synaptic PDZ domain protein PICK1. *European Journal of Neuroscience*, 27(1), 66–82. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05986.x>
- Baucum, A. J. (2017). Proteomic Analysis of Postsynaptic Protein Complexes Underlying Neuronal Plasticity. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(4), 689–701. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.7b00008>
- Becegato, M., & Silva, R. H. (2022). Object recognition tasks in rats: Does sex matter? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.970452>
- Bechtholt-Gompf, A. J., Walther, H. V., Adams, M. A., Carlezon, W. A., Öngür, D., & Cohen, B. M. (2010). Blockade of Astrocytic Glutamate Uptake in Rats Induces Signs of Anhedonia and Impaired Spatial Memory. *Neuropsychopharmacology*, 35(10), 2049–2059. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.74>
- Benito, E., & Barco, A. (2010). CREB's control of intrinsic and synaptic plasticity: implications for CREB-dependent memory models. *Trends in Neurosciences*, 33(5), 230–240. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.02.001>
- Benjamin, S., Masai, E., Kamimura, N., Takahashi, K., Anderson, R. C., & Faisal, P. A. (2017). Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *Journal of Hazardous Materials*, 340, 360–383. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.036>
- Berggård, T., Linse, S., & James, P. (2007). Methods for the detection and analysis of protein–protein interactions. *PROTEOMICS*, 7(16), 2833–2842. <https://doi.org/10.1002/pmic.200700131>
- Berman, Y. E., Doherty, D. A., Main, K. M., Frederiksen, H., Hickey, M., Keelan, J. A., Newnham, J. P., & Hart, R. J. (2021). Associations between Prenatal Exposure to Phthalates and Timing of Menarche and

- Growth and Adiposity into Adulthood: A Twenty-Years Birth Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4725. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094725>
- Bhattacharya, S., Stanley, C. B., Heller, W. T., Friedman, P. A., & Bu, Z. (2019). Dynamic structure of the full-length scaffolding protein NHERF1 influences signaling complex assembly. *J Biol Chem*, 294(29), 11297–11310. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008218>
- Blount, B. C., Silva, M. J., Caudill, S. P., Needham, L. L., Pirkle, J. L., Sampson, E. J., Lucier, G. W., Jackson, R. J., & Brock, J. W. (2000). Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environmental Health Perspectives*, 108(10), 979–982. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108979>
- Bodzęta, A., Scheefhals, N., & MacGillavry, H. D. (2021). Membrane trafficking and positioning of mGluRs at presynaptic and postsynaptic sites of excitatory synapses. *Neuropharmacology*, 200. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108799>
- Bonefeld-Jørgensen, E. C., Long, M., Hofmeister, M. V., & Vinggaard, A. M. (2007). Endocrine-Disrupting Potential of Bisphenol A, Bisphenol A Dimethacrylate, 4- n -Nonylphenol, and 4- n -Octylphenol *in Vitro* : New Data and a Brief Review. *Environmental Health Perspectives*, 115(Suppl 1), 69–76. <https://doi.org/10.1289/ehp.9368>
- Bononi, M., & Tateo, F. (2009). Identification of diisobutyl phthalate (DIBP) suspected as possible contaminant in recycled cellulose for take-away pizza boxes. *Packaging Technology and Science*, 22(1), 53–58. <https://doi.org/10.1002/pts.805>
- Bornehag, C.-G., Lindh, C., Reichenberg, A., Wikström, S., Unenge Hallerback, M., Evans, S. F., Sathyanarayana, S., Barrett, E. S., Nguyen, R. H. N., Bush, N. R., & Swan, S. H. (2018a). Association of Prenatal Phthalate Exposure With Language Development in Early Childhood. *JAMA Pediatrics*, 172(12), 1169. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.3115>
- Bornehag, C.-G., Lindh, C., Reichenberg, A., Wikström, S., Unenge Hallerback, M., Evans, S. F., Sathyanarayana, S., Barrett, E. S., Nguyen, R. H. N., Bush, N. R., & Swan, S. H. (2018b). Association of Prenatal Phthalate Exposure With Language Development in Early Childhood. *JAMA Pediatrics*, 172(12), 1169. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.3115>
- Bornehag, C.-G., Lundgren, B., Weschler, C. J., Sigsgaard, T., Hagerhed-Engman, L., & Sundell, J. (2005). Phthalates in Indoor Dust and Their Association with Building Characteristics. *Environmental Health Perspectives*, 113(10), 1399–1404. <https://doi.org/10.1289/ehp.7809>
- Bouattour, Y., Wasiak, M., Bernard, L., Pinguet, J., Richard, D., Le Rouzo-Grèves, M., Dhifallah, I., Lambert, C., Pereira, B., Chennell, P., & Sautou, V. (2020). Quantification of bis(2-ethylhexyl) phthalate released by medical devices during respiratory assistance and estimation of patient exposure. *Chemosphere*, 255, 126978. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126978>
- Braun, J. M., Kalkbrenner, A. E., Just, A. C., Yolton, K., Calafat, A. M., Sjödin, A., Hauser, R., Webster, G. M., Chen, A., & Lanphear, B. P. (2014). Gestational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Reciprocal Social, Repetitive, and Stereotypic Behaviors in 4- and 5-Year-Old Children: The HOME Study. *Environmental Health Perspectives*, 122(5), 513–520. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307261>
- Braun, J. M., Sathyanarayana, S., & Hauser, R. (2013). Phthalate exposure and children's health. *Current Opinion in Pediatrics*, 25(2), 247–254. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835e1eb6>

- Braun, P., & Gingras, A. (2012). History of protein–protein interactions: From egg-white to complex networks. *PROTEOMICS*, 12(10), 1478–1498. <https://doi.org/10.1002/pmic.201100563>
- Butler, M. G., Dasouki, M. J., Zhou, X.-P., Talebizadeh, Z., Brown, M., Takahashi, T. N., Miles, J. H., Wang, C. H., Stratton, R., Pilarski, R., & Eng, C. (2005). Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline *PTEN* tumour suppressor gene mutations. *Journal of Medical Genetics*, 42(4), 318–321. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.024646>
- CALAFAT, A. M., YE, X., SILVA, M. J., KUKLENYIK, Z., & NEEDHAM, L. L. (2006). Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring. *International Journal of Andrology*, 29(1), 166–171. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2005.00570.x>
- Camper-Kirby, D., Welch, S., Walker, A., Shiraishi, I., Setchell, K. D. R., Schaefer, E., Kajstura, J., Anversa, P., & Sussman, M. A. (2001). Myocardial Akt Activation and Gender. *Circulation Research*, 88(10), 1020–1027. <https://doi.org/10.1161/hh1001.090858>
- Cao, X. (2010). Phthalate Esters in Foods: Sources, Occurrence, and Analytical Methods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9(1), 21–43. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2009.00093.x>
- Carbone, S., Ponzio, O. J., Gobetto, N., Samaniego, Y. A., Reynoso, R., Scacchi, P., Moguilevsky, J. A., & Cutrera, R. (2013). Antiandrogenic effect of perinatal exposure to the endocrine disruptor di-(2-ethylhexyl) phthalate increases anxiety-like behavior in male rats during sexual maturation. *Hormones and Behavior*, 63(5), 692–699. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.01.006>
- Castillo, L. Y., Ríos-Carrillo, J., González-Orozco, J. C., Camacho-Arroyo, I., Morin, J.-P., Zepeda, R. C., & Roldán-Roldán, G. (2022). Juvenile Exposure to BPA Alters the Estrous Cycle and Differentially Increases Anxiety-like Behavior and Brain Gene Expression in Adult Male and Female Rats. *Toxics*, 10(9), 513. <https://doi.org/10.3390/toxics10090513>
- Center for Health Environment and Justice, and T. E. H. S. C. (2004). PVC: Bad News Comes in 3s. *Center for Health, Environment, and Justice; The Environmental Health Strategy Center*.
- Chandarlapaty, S., Sawai, A., Scaltriti, M., Rodrik-Outmezguine, V., Grbovic-Huezo, O., Serra, V., Majumder, P. K., Baselga, J., & Rosen, N. (2011). AKT Inhibition Relieves Feedback Suppression of Receptor Tyrosine Kinase Expression and Activity. *Cancer Cell*, 19(1), 58–71. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.10.031>
- ChemSec. (2019). Replacing Phthalates. *ChemSec International Chemical Secretariat*.
- Chen, C.-H., Jiang, S. S., Chang, I.-S., Wen, H.-J., Sun, C.-W., & Wang, S.-L. (2018). Association between fetal exposure to phthalate endocrine disruptor and genome-wide DNA methylation at birth. *Environmental Research*, 162, 261–270. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.009>
- Chen, J., Wu, S., Wen, S., Shen, L., Peng, J., Yan, C., Cao, X., Zhou, Y., Long, C., Lin, T., He, D., Hua, Y., & Wei, G. (2015). The Mechanism of Environmental Endocrine Disruptors (DEHP) Induces Epigenetic Transgenerational Inheritance of Cryptorchidism. *PLOS ONE*, 10(6), e0126403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126403>
- Chen, X., Qin, Q., Zhang, W., Zhang, Y., Zheng, H., Liu, C., Yang, Y., Xiong, W., & Yuan, J. (2013). Activation of the PI3K–AKT–mTOR signaling pathway promotes DEHP-induced Hep3B cell proliferation. *Food and Chemical Toxicology*, 59, 325–333. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.016>

- Chen, X., Xu, S., Tan, T., Lee, S., Cheng, S., Lee, F., Xu, S., & Ho, K. (2014). Toxicity and Estrogenic Endocrine Disrupting Activity of Phthalates and Their Mixtures. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(3), 3156–3168. <https://doi.org/10.3390/ijerph110303156>
- Chiechio, S., & Nicoletti, F. (2012). Metabotropic glutamate receptors and the control of chronic pain. *Current Opinion in Pharmacology*, 12(1), 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.10.010>
- Choi, D. W. (1994). *Chapter 6 Glutamate receptors and the induction of excitotoxic neuronal death* (pp. 47–51). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60767-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60767-0)
- Choi, K., Joo, H., Campbell, J. L., Clewell, R. A., Andersen, M. E., & Clewell, H. J. (2012a). In vitro metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) by various tissues and cytochrome P450s of human and rat. *Toxicology in Vitro*, 26(2), 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.12.002>
- Choi, K., Joo, H., Campbell, J. L., Clewell, R. A., Andersen, M. E., & Clewell, H. J. (2012b). In vitro metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) by various tissues and cytochrome P450s of human and rat. *Toxicology in Vitro*, 26(2), 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.12.002>
- Chu, F., Yang, W., Li, Y., Lu, C., Jiao, Z., Bu, K., Liu, Z., Sun, H., & Sun, D. (2023). Subchronic Arsenic Exposure Induces Behavioral Impairments and Hippocampal Damage in Rats. *Toxics*, 11(12), 970. <https://doi.org/10.3390/toxics11120970>
- Clark, K. E., David, R. M., Guinn, R., Kramarz, K. W., Lampi, M. A., & Staples, C. A. (2011). Modeling Human Exposure to Phthalate Esters: A Comparison of Indirect and Biomonitoring Estimation Methods. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 17(4), 923–965. <https://doi.org/10.1080/10807039.2011.588157>
- Cobellis, L. (2003). High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Human Reproduction*, 18(7), 1512–1515. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg254>
- Cominski, T. P., Jiao, X., Catuzzi, J. E., Stewart, A. L., & Pang, K. C. H. (2014). The Role of the Hippocampus in Avoidance Learning and Anxiety Vulnerability. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00273>
- Cook, C. R., & Halden, R. U. (2020). Ecological and health issues of plastic waste. In *Plastic Waste and Recycling: Academic Press* (pp. 513–527). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817880-5.00020-7>
- Cortese, B. M., & Phan, K. L. (2005). The Role of Glutamate in Anxiety and Related Disorders. *CNS Spectrums*, 10(10), 820–830. <https://doi.org/10.1017/S1092852900010427>
- CPSC. (2014). *Chronic Hazard Advisory Panel on Phthalates and Phthalate Alternatives*.
- CPSC. (2025). *Phthalates Business Guidance*. <https://www.cpsc.gov/Business--Manufacturing/Business-Education/Business-Guidance/Phthalates#:~:Text=Phthalates%20are%20chemicals%20that%20are,in%20an%20accessible%20plasticized%20component:>
- Crocker, J. F. S., Safe, S. H., & Acott, P. (1988). Effects of chronic phthalate exposure on the kidney. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 23(4), 433–444. <https://doi.org/10.1080/15287398809531126>
- Crupi, R., Impellizzeri, D., & Cuzzocrea, S. (2019). Role of Metabotropic Glutamate Receptors in Neurological Disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00020>

- Czernych, R., Chraniuk, M., Zagożdżon, P., & Wolska, L. (2017). Characterization of estrogenic and androgenic activity of phthalates by the XenoScreen YES/YAS in vitro assay. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 53, 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.05.010>
- Dai, Y., Yang, Y., Xu, X., & Hu, Y. (2015). Effects of uterine and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate on spatial memory and NMDA receptor of hippocampus in mice. *Hormones and Behavior*, 71, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.03.008>
- Dalgaard, M., Nellemann, C., Lam, H. R., Sørensen, I. K., & Ladefoged, O. (2001). The acute effects of mono(2-ethylhexyl)phthalate (MEHP) on testes of prepubertal Wistar rats. *Toxicology Letters*, 122(1), 69–79. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00348-4](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00348-4)
- David, R. M. (2000). Chronic Toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in Mice. *Toxicological Sciences*, 58(2), 377–385. <https://doi.org/10.1093/toxsci/58.2.377>
- David, R. M. (2006). Proposed Mode of Action for In Utero Effects of Some Phthalate Esters on the Developing Male Reproductive Tract. *Toxicologic Pathology*, 34(3), 209–219. <https://doi.org/10.1080/01926230600642625>
- DeLong, M. R., & Wichmann, T. (2015). Basal Ganglia Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, 72(11), 1354. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2397>
- Demirel, A., Çoban, A., Yıldırım, Ş., Doğan, C., Sancı, R., & İnce, Z. (2016). Hidden Toxicity in Neonatal Intensive Care Units: Phthalate Exposure in Very Low Birth Weight Infants. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 8(3), 298–304. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3027>
- Den Braver-Sewradj, S. P., Piersma, A., & Hessel, E. V. S. (2020). An update on the hazard of and exposure to diethyl hexyl phthalate (DEHP) alternatives used in medical devices. *Critical Reviews in Toxicology*, 50(8), 650–672. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1816896>
- Desai, N., & Stork, D. (2022). Disruptions in protein-protein interactions between HTT, PRPF40B, and MECP2 are involved in Lopes-Maciél-Rodan syndrome. *Journal of Emerging Investigators*. <https://doi.org/10.59720/21-180>
- Díaz González, M., Buberman, A., Morales, M., Ferrer, I., & Knafo, S. (2021). Aberrant Synaptic PTEN in Symptomatic Alzheimer's Patients May Link Synaptic Depression to Network Failure. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2021.683290>
- Diotel, N., Charlier, T. D., Lefebvre d'Hellencourt, C., Couret, D., Trudeau, V. L., Nicolau, J. C., Meilhac, O., Kah, O., & Pellegrini, E. (2018). Steroid Transport, Local Synthesis, and Signaling within the Brain: Roles in Neurogenesis, Neuroprotection, and Sexual Behaviors. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00084>
- Doble, A. (1999). The Role of Excitotoxicity in Neurodegenerative Disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 81(3), 163–221. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(98\)00042-4](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(98)00042-4)
- Dong, X., Wang, Y., & Qin, Z. (2009). Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*, 30(4), 379–387. <https://doi.org/10.1038/aps.2009.24>

- Doyle, T. J., Bowman, J. L., Windell, V. L., McLean, D. J., & Kim, K. H. (2013). Transgenerational Effects of Di-(2-ethylhexyl) Phthalate on Testicular Germ Cell Associations and Spermatogonial Stem Cells in Mice1. *Biology of Reproduction*, 88(5). <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.106104>
- Ducroq, S., Duplus, E., Grange-Messent, V., Trivelloni, F., Penalva-Mousset, L., Petropoulos, I., & Mhaouty-Kodja, S. (2023). Cognitive and hippocampal effects of adult male mice exposure to environmentally relevant doses of phthalates. *Environmental Pollution*, 323, 121341. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121341>
- Duman, R. S. (2014). Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(1), 11–27. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2014.16.1/rduman>
- Dunker, A. K., Cortese, M. S., Romero, P., Iakoucheva, L. M., & Uversky, V. N. (2005). Flexible nets. *The FEBS Journal*, 272(20), 5129–5148. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04948.x>
- Dunlop, E. A., & Tee, A. R. (2009). Mammalian target of rapamycin complex 1: Signalling inputs, substrates and feedback mechanisms. *Cellular Signalling*, 21(6), 827–835. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2009.01.012>
- Durham, J., Zhang, J., Humphreys, I. R., Pei, J., & Cong, Q. (2023). Recent advances in predicting and modeling protein–protein interactions. *Trends in Biochemical Sciences*, 48(6), 527–538. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2023.03.003>
- Dutta, S., Haggerty, D. K., Rappolee, D. A., & Ruden, D. M. (2020). Phthalate Exposure and Long-Term Epigenomic Consequences: A Review. *Frontiers in Genetics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00405>
- Eales, J., Bethel, A., Galloway, T., Hopkinson, P., Morrissey, K., Short, R. E., & Garside, R. (2022). Human health impacts of exposure to phthalate plasticizers: An overview of reviews. *Environment International*, 158, 106903. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106903>
- Earls, A. O., Axford, I. P., & Braybrook, J. H. (2003). Gas chromatography–mass spectrometry determination of the migration of phthalate plasticisers from polyvinyl chloride toys and childcare articles. *Journal of Chromatography A*, 983(1–2), 237–246. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(02\)01736-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(02)01736-3)
- ECHA. (2024). *Endocrine disruptor assessment list*. <https://Echa.Europa.Eu/It/Ed-Assessment>.
- ECHA. (2025). *ECHA Homepage - Agency of the European Union*. <https://Echa.Europa.Eu>.
- Eckert, E., Münch, F., Göen, T., Purbojo, A., Müller, J., & Cesnjevar, R. (2016). Comparative study on the migration of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and tri-2-ethylhexyl trimellitate (TOTM) into blood from PVC tubing material of a heart-lung machine. *Chemosphere*, 145, 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.11.067>
- EFSA. (2005). Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials . *The EFSA Journal*.
- Ejaredar, M., Nyanza, E. C., Ten Eycke, K., & Dewey, D. (2015). Phthalate exposure and childrens neurodevelopment: A systematic review. *Environmental Research*, 142, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.06.014>

- Engel, S. M., Miodovnik, A., Canfield, R. L., Zhu, C., Silva, M. J., Calafat, A. M., & Wolff, M. S. (2010). Prenatal Phthalate Exposure Is Associated with Childhood Behavior and Executive Functioning. *Environmental Health Perspectives*, 118(4), 565–571. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901470>
- Engel, S. M., Patisaul, H. B., Brody, C., Hauser, R., Zota, A. R., Bennet, D. H., Swanson, M., & Whyatt, R. M. (2021a). Neurotoxicity of Ortho-Phthalates: Recommendations for Critical Policy Reforms to Protect Brain Development in Children. *Am J Public Health*, 111(4), 687–695. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.306014>
- Engel, S. M., Patisaul, H. B., Brody, C., Hauser, R., Zota, A. R., Bennet, D. H., Swanson, M., & Whyatt, R. M. (2021b). Neurotoxicity of Ortho-Phthalates: Recommendations for Critical Policy Reforms to Protect Brain Development in Children. *American Journal of Public Health*, 111(4), 687–695. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.306014>
- Engel, S. M., Villanger, G. D., Nethery, R. C., Thomsen, C., Sakhi, A. K., Drover, S. S. M., Hoppin, J. A., Zeiner, P., Knudsen, G. P., Reichborn-Kjennerud, T., Herring, A. H., & Aase, H. (2018a). Prenatal Phthalates, Maternal Thyroid Function, and Risk of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the Norwegian Mother and Child Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 126(5). <https://doi.org/10.1289/EHP2358>
- Engel, S. M., Villanger, G. D., Nethery, R. C., Thomsen, C., Sakhi, A. K., Drover, S. S. M., Hoppin, J. A., Zeiner, P., Knudsen, G. P., Reichborn-Kjennerud, T., Herring, A. H., & Aase, H. (2018b). Prenatal Phthalates, Maternal Thyroid Function, and Risk of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the Norwegian Mother and Child Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 126(5). <https://doi.org/10.1289/EHP2358>
- Engelman, J. A., Luo, J., & Cantley, L. C. (2006). The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nature Reviews Genetics*, 7(8), 606–619. <https://doi.org/10.1038/nrg1879>
- EPA. (2025a). *EPA Announces Intent to Regulate Dozens of Uses of Five Phthalate Chemicals to Protect Workers and Environment*. <https://www.epa.gov/newsreleases/epa-announces-intent-regulate-dozens-uses-five-phthalate-chemicals-protect-workers-and#:~:text=Home-,EPA%20Announces%20Intent%20to%20Regulate%20Dozens%20of%20Uses%20of%20Five,Workers%20or%20threaten%20the%20environment.>
- EPA. (2025b). *Phthalates*. <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/phthalates#:~:text=Phthalates%20have%20the%20potential%20to,Aged%20four%20years%20and%20older.>
- Erkekoglu, P., Zeybek, N. D., Giray, B. K., Rachidi, W., Kızılgün, M., Hininger-Favier, I., Favier, A., Asan, E., & Hincal, F. (2014). The effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on rat liver in relation to selenium status. *International Journal of Experimental Pathology*, 95(1), 64–77. <https://doi.org/10.1111/iep.12059>
- Eulenburg, V., & Gomeza, J. (2010). Neurotransmitter transporters expressed in glial cells as regulators of synapse function. *Brain Research Reviews*, 63(1–2), 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.01.003>
- European Commission. (2025). *Consolidated Text: Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 Concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), Establishing a European Chemicals Agency, Amending Directive*

1999/45/EC and Repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 . EU Commission.

European Commission. (2025a). *Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures, Amending and Repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and Amending Regulation (EC) No 1907/2006 (Text with EEA Relevance)*.

European Commission. (2025b). *Scientific Committee on consumer safety (SCCS) - european Commission*. https://Health.Ec.Europa.Eu/Scientific-Committees/Scientific-Committee-Consumer-Safety-Sccs_en.

Factor-Litvak, P., Insel, B., Calafat, A. M., Liu, X., Perera, F., Rauh, V. A., & Whyatt, R. M. (2014a). Persistent Associations between Maternal Prenatal Exposure to Phthalates on Child IQ at Age 7 Years. *PLoS ONE*, 9(12), e114003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114003>

Factor-Litvak, P., Insel, B., Calafat, A. M., Liu, X., Perera, F., Rauh, V. A., & Whyatt, R. M. (2014b). Persistent Associations between Maternal Prenatal Exposure to Phthalates on Child IQ at Age 7 Years. *PLoS ONE*, 9(12), e114003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114003>

Fang, H., Wang, J., & Lynch, R. A. (2017). Migration of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and di-n-butylphthalate (DBP) from polypropylene food containers. *Food Control*, 73, 1298–1302. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.10.050>

Fang, X., Wang, T., Lou, S., Qiao, Y., Zhang, B., & Zhou, L. (2025). Mechanisms of di (2-Ethylhexyl) Phthalate-Induced Lipid Metabolism Disorders: A Review. *Journal of Applied Toxicology*, 45(12), 2463–2479. <https://doi.org/10.1002/jat.4867>

Faouzi, M. A., Dine, T., Gressier, B., Kambia, K., Luyckx, M., Pagniez, D., Brunet, C., Cazin, M., Belabed, A., & Cazin, J. C. (1999). Exposure of hemodialysis patients to di-2-ethylhexyl phthalate. *International Journal of Pharmaceutics*, 180(1), 113–121. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(98\)00411-6](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(98)00411-6)

FDA. (2024). *Phthalates in Food Packaging and Food Contact Applications*. <https://www.fda.gov/food/food-additives-and-gras-ingredients-information-consumers/phthalates-food-packaging-and-food-contact-applications#:~:text=Ortho%2Dphthalates%2C%20often%20referred%20to,Be%20directly%20added%20to%20food.>

Feng, W., Chu, Y., Ji, X., Mao, G., Zhao, T., Chen, Y., Okeke, E. S., Ai, L., Yang, L., & Wu, X. (2025). Behavioral and transcriptomic analyses reveal neurotoxicity and mechanism of action of DEHP in female pubertal mice with or without type 2 diabetes mellitus. *NeuroToxicology*, 111, 103337. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2025.103337>

Ferguson, K. K., McElrath, T. F., & Meeker, J. D. (2014). Environmental Phthalate Exposure and Preterm Birth. *JAMA Pediatrics*, 168(1), 61. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.3699>

Fierens, T., Servaes, K., Van Holderbeke, M., Geerts, L., De Henauw, S., Sioen, I., & Vanermen, G. (2012). Analysis of phthalates in food products and packaging materials sold on the Belgian market. *Food and Chemical Toxicology*, 50(7), 2575–2583. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.04.029>

- Fierens, T., Van Holderbeke, M., Willems, H., De Henauw, S., & Sioen, I. (2013). Transfer of eight phthalates through the milk chain — A case study. *Environment International*, 51, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.10.002>
- Filadi, R., Greotti, E., & Pizzo, P. (2018). Highlighting the endoplasmic reticulum-mitochondria connection: Focus on Mitofusin 2. *Pharmacological Research*, 128, 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.003>
- Filippov, A. K., Simon, J., Barnard, E. A., & Brown, D. A. (2010). The Scaffold Protein NHERF2 Determines the Coupling of P2Y1 Nucleotide and mGluR5 Glutamate Receptor to Different Ion Channels in Neurons. *J Neurosci.*, 30(33), 11068–11072. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2597-10.2010>
- Foran, E., & Trotti, D. (2009). Glutamate Transporters and the Excitotoxic Path to Motor Neuron Degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 11(7), 1587–1602. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2444>
- Forouzan Absalan, Sadegh Saremy, Esrafil Mansori, Mahin Taheri Moghadam, Ali Reza Eftekhari Moghadam, & Razie Ghanavati. (2016). Effects of Mono-(2-Ethylhexyl) Phthalate and Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate Administrations on Oocyte Meiotic Maturation, Apoptosis and Gene Quantification in Mouse Model. *Cell Journal*, 18(4), 503–513.
- Fragoza, R., Das, J., Wierbowski, S. D., Liang, J., Tran, T. N., Liang, S., Beltran, J. F., Rivera-Erick, C. A., Ye, K., Wang, T.-Y., Yao, L., Mort, M., Stenson, P. D., Cooper, D. N., Wei, X., Keinan, A., Schimenti, J. C., Clark, A. G., & Yu, H. (2019). Extensive disruption of protein interactions by genetic variants across the allele frequency spectrum in human populations. *Nature Communications*, 10(1), 4141. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11959-3>
- Franke, T. F. (2008). PI3K/Akt: getting it right matters. *Oncogene*, 27(50), 6473–6488. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.313>
- Frederiksen, H., Jensen, T. K., Jørgensen, N., Kyhl, H. B., Husby, S., Skakkebaek, N. E., Main, K. M., Juul, A., & Andersson, A.-M. (2014). Human urinary excretion of non-persistent environmental chemicals: an overview of Danish data collected between 2006 and 2012. *REPRODUCTION*, 147(4), 555–565. <https://doi.org/10.1530/REP-13-0522>
- Frederiksen, H., Nielsen, O., Koch, H. M., Skakkebaek, N. E., Juul, A., Jørgensen, N., & Andersson, A.-M. (2020). Changes in urinary excretion of phthalates, phthalate substitutes, bisphenols and other polychlorinated and phenolic substances in young Danish men; 2009–2017. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 223(1), 93–105. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.10.002>
- Frederiksen, H., Skakkebaek, N. E., & Andersson, A. (2007a). Metabolism of phthalates in humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(7), 899–911. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600243>
- Frederiksen, H., Skakkebaek, N. E., & Andersson, A. (2007b). Metabolism of phthalates in humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(7), 899–911. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600243>
- Fromme, H., Gruber, L., Schlummer, M., Wolz, G., Böhmer, S., Angerer, J., Mayer, R., Liebl, B., & Bolte, G. (2007). Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: Results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environment International*, 33(8), 1012–1020. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.05.006>

- Fu, G., Dai, J., Li, Z., Chen, F., Liu, L., Yi, L., Teng, Z., Quan, C., Zhang, L., Zhou, T., Donkersley, P., Song, S., & Shi, Y. (2020). The role of STAT3/p53 and PI3K-Akt-mTOR signaling pathway on DEHP-induced reproductive toxicity in pubertal male rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 404, 115151. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115151>
- Fu, Y., Dong, J., Wang, J., You, M., Wei, L., Fu, H., Wang, Y., & Chen, J. (2018). Developmental Exposure to Di-(2-ethylhexyl) Phthalate Induces Cerebellar Granule Cell Apoptosis via the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Experimental Neurobiology*, 27(6), 472–488. <https://doi.org/10.5607/en.2018.27.6.472>
- Furnari, F. B., Fenton, T., Bachoo, R. M., Mukasa, A., Stommel, J. M., Stegh, A., Hahn, W. C., Ligon, K. L., Louis, D. N., Brennan, C., Chin, L., DePinho, R. A., & Cavenee, W. K. (2007). Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes & Development*, 21(21), 2683–2710. <https://doi.org/10.1101/gad.1596707>
- Gabrielli, A., Manzardo, A., & Butler, M. (2019). GeneAnalytics Pathways and Profiling of Shared Autism and Cancer Genes. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1166. <https://doi.org/10.3390/ijms20051166>
- Gao, D.-W., & Wen, Z.-D. (2016). Phthalate esters in the environment: A critical review of their occurrence, biodegradation, and removal during wastewater treatment processes. *Science of The Total Environment*, 541, 986–1001. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.148>
- Gao, T., Furnari, F., & Newton, A. C. (2005). PHLPP: A Phosphatase that Directly Dephosphorylates Akt, Promotes Apoptosis, and Suppresses Tumor Growth. *Molecular Cell*, 18(1), 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2005.03.008>
- Garcia-Junco-Clemente, P., & Golshani, P. (2014). PTEN. *Communicative & Integrative Biology*, 7(2), e28358. <https://doi.org/10.4161/cib.28358>
- Gascon, M., Valvi, D., Forns, J., Casas, M., Martínez, D., Júlvez, J., Monfort, N., Ventura, R., Sunyer, J., & Vrijheid, M. (2015). Prenatal exposure to phthalates and neuropsychological development during childhood. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218(6), 550–558. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.05.006>
- Gayathri, N. S., Dhanya, C. R., Indu, A. R., & Kurup, P. A. (2004). Changes in some hormones by low doses of di (2-ethyl hexyl) phthalate (DEHP), a commonly used plasticizer in PVC blood storage bags & medical tubing. *The Indian Journal of Medical Research*, 119(4), 139–144.
- Georgescu, M.-M. (2010). PTEN Tumor Suppressor Network in PI3K-Akt Pathway Control. *Genes & Cancer*, 1(12), 1170–1177. <https://doi.org/10.1177/1947601911407325>
- Gillum, N., Karabekian, Z., Swift, L. M., Brown, R. P., Kay, M. W., & Sarvazyan, N. (2009). Clinically relevant concentrations of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) uncouple cardiac syncytium. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 236(1), 25–38. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.12.027>
- Giuliani, A., Zuccarini, M., Cichelli, A., Khan, H., & Reale, M. (2020). Critical Review on the Presence of Phthalates in Food and Evidence of Their Biological Impact. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), 5655. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165655>

- Gore, A. C., Krishnan, K., & Reilly, M. P. (2019). Endocrine-disrupting chemicals: Effects on neuroendocrine systems and the neurobiology of social behavior. *Hormones and Behavior*, 111, 7–22. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.11.006>
- Grindler, N. M., Vanderlinden, L., Karthikraj, R., Kannan, K., Teal, S., Polotsky, A. J., Powell, T. L., Yang, I. V., & Jansson, T. (2018). Exposure to Phthalate, an Endocrine Disrupting Chemical, Alters the First Trimester Placental Methylome and Transcriptome in Women. *Scientific Reports*, 8(1), 6086. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24505-w>
- Gu, Z., Cheng, J., Zhong, P., Qin, L., Liu, W., & Yan, Z. (2014). A β Selectively Impairs mGluR7 Modulation of NMDA Signaling in Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Implication in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 34(41), 13614–13628. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1204-14.2014>
- Guertin, D. A., & Sabatini, D. M. (2007). Defining the Role of mTOR in Cancer. *Cancer Cell*, 12(1), 9–22. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.05.008>
- Guo, Y., Alomirah, H., Cho, H.-S., Minh, T. B., Mohd, M. A., Nakata, H., & Kannan, K. (2011). Occurrence of Phthalate Metabolites in Human Urine from Several Asian Countries. *Environmental Science & Technology*, 45(7), 3138–3144. <https://doi.org/10.1021/es103879m>
- Guo, Y., Wu, Q., & Kannan, K. (2011). Phthalate metabolites in urine from China, and implications for human exposures. *Environment International*, 37(5), 893–898. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.03.005>
- Ha, M., Wei, L., Guan, X., Li, L., & Liu, C. (2016). p53-dependent apoptosis contributes to di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced hepatotoxicity. *Environmental Pollution*, 208, 416–425. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.10.009>
- Haar, E. Vander, Lee, S., Bandhakavi, S., Griffin, T. J., & Kim, D.-H. (2007). Insulin signalling to mTOR mediated by the Akt/PKB substrate PRAS40. *Nature Cell Biology*, 9(3), 316–323. <https://doi.org/10.1038/ncb1547>
- Hage, M. P., & Azar, S. T. (2012). The Link between Thyroid Function and Depression. *Journal of Thyroid Research*, 2012, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2012/590648>
- Hanafusa, H., Yagi, T., Ikeda, H., Hisamoto, N., Nishioka, T., Kaibuchi, K., Shirakabe, K., & Matsumoto, K. (2019). LRRK1 phosphorylation of Rab7 at S72 links trafficking of EGFR-containing endosomes to its effector RILP. *Journal of Cell Science*, 132(11). <https://doi.org/10.1242/jcs.228809>
- Hannon, P. R., Brannick, K. E., Wang, W., & Flaws, J. A. (2015). Mono(2-Ethylhexyl) Phthalate Accelerates Early Folliculogenesis and Inhibits Steroidogenesis in Cultured Mouse Whole Ovaries and Antral Follicles1. *Biology of Reproduction*, 92(5). <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.129148>
- Hannon, P. R., Peretz, J., & Flaws, J. A. (2014). Daily Exposure to Di(2-ethylhexyl) Phthalate Alters Estrous Cyclicity and Accelerates Primordial Follicle Recruitment Potentially Via Dysregulation of the Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling Pathway in Adult Mice1. *Biology of Reproduction*, 90(6). <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.119032>
- Hansen, J. F., Brorson, M. M., Boas, M., Frederiksen, H., Nielsen, C. H., Lindström, E. S., Hofman-Bang, J., Hartoft-Nielsen, M.-L., Frisch, T., Main, K. M., Bendtzen, K., Rasmussen, Å. K., & Feldt-Rasmussen, U. (2016). Phthalates Are Metabolised by Primary Thyroid Cell Cultures but Have Limited Influence on

- Selected Thyroid Cell Functions In Vitro. *PLOS ONE*, 11(3), e0151192.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151192>
- Hartwig, A. (2016). Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) [MAK Value Documentation, 2015]. In *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety* (pp. 1743–1790). Wiley.
<https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11781e5916>
- Hatch, E. E., Nelson, J. W., Qureshi, M. M., Weinberg, J., Moore, L. L., Singer, M., & Webster, T. F. (2008). Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999–2002. *Environmental Health*, 7(1), 27.
<https://doi.org/10.1186/1476-069X-7-27>
- Hefendehl, J. K., LeDue, J., Ko, R. W. Y., Mahler, J., Murphy, T. H., & MacVicar, B. A. (2016). Mapping synaptic glutamate transporter dysfunction in vivo to regions surrounding A β plaques by iGluSnFR two-photon imaging. *Nature Communications*, 7(1), 13441. <https://doi.org/10.1038/ncomms13441>
- Hell, J. W. (2014). CaMKII: claiming center stage in postsynaptic function and organization. *Neuron*, 81(2), 249–265. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.024>
- Heudorf, U., Mersch-Sundermann, V., & Angerer, J. (2007). Phthalates: Toxicology and exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210(5), 623–634.
<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.07.011>
- Hillman, L. S., Goodwin, S. L., & Sherman, W. R. (1975). Identification and Measurement of Plasticizer in Neonatal Tissues after Umbilical Catheters and Blood Products. *New England Journal of Medicine*, 292(8), 381–386. <https://doi.org/10.1056/NEJM197502202920801>
- Hinton, R. H., Mitchell, F. E., Mann, A., Chescoe, D., Price, S. C., Nunn, A., Grasso, P., & Bridges, J. W. (1986). Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environmental Health Perspectives*, 70, 195–210.
<https://doi.org/10.1289/ehp.8670195>
- Hlisníková, H., Petrovičová, I., Kolena, B., Šidlovská, M., & Sirotkin, A. (2021). Effects and mechanisms of phthalates' action on neurological processes and neural health: a literature review. *Pharmacological Reports*, 73(2), 386–404. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00215-5>
- Holahan, M. R., & Smith, C. A. (2015a). Phthalates and neurotoxic effects on hippocampal network plasticity. *NeuroToxicology*, 48, 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.02.008>
- Holahan, M. R., & Smith, C. A. (2015b). Phthalates and neurotoxic effects on hippocampal network plasticity. *NeuroToxicology*, 48, 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.02.008>
- Holahan, M. R., Smith, C. A., Luu, B. E., & Storey, K. B. (2018). Preadolescent Phthalate (DEHP) Exposure Is Associated With Elevated Locomotor Activity and Reward-Related Behavior and a Reduced Number of Tyrosine Hydroxylase Positive Neurons in Post-Adolescent Male and Female Rats. *Toxicological Sciences*, 165(2), 512–530. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy171>
- Howdeshell, K. L., Furr, J., Lambright, C. R., Rider, C. V., Wilson, V. S., & Gray, L. E. (2007). Cumulative Effects of Dibutyl Phthalate and Diethylhexyl Phthalate on Male Rat Reproductive Tract Development: Altered Fetal Steroid Hormones and Genes. *Toxicological Sciences*, 99(1), 190–202.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm069>

- Hsu, P.-C., Jhong, J.-Y., Huang, L.-P., Lee, K.-H., Chen, H.-P., & Guo, Y.-L. (2021). Transgenerational Effects of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate on Anogenital Distance, Sperm Functions and DNA Methylation in Rat Offspring. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4131. <https://doi.org/10.3390/ijms22084131>
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 677–736. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
- Huang, P.-C., Tien, C.-J., Sun, Y.-M., Hsieh, C.-Y., & Lee, C.-C. (2008). Occurrence of phthalates in sediment and biota: Relationship to aquatic factors and the biota-sediment accumulation factor. *Chemosphere*, 73(4), 539–544. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.06.019>
- Huang, Y., Wu, C., Ye, Y., Zeng, J., Zhu, J., Li, Y., Wang, W., Zhang, W., Chen, Y., Xie, H., Zhang, H., & Liu, J. (2019). The Increase of ROS Caused by the Interference of DEHP with JNK/p38/p53 Pathway as the Reason for Hepatotoxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(3), 356. <https://doi.org/10.3390/ijerph16030356>
- Hyland, C., Mora, A. M., Kogut, K., Calafat, A. M., Harley, K., Deardorff, J., Holland, N., Eskenazi, B., & Sagiv, S. K. (2019). Prenatal Exposure to Phthalates and Neurodevelopment in the CHAMACOS Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 127(10). <https://doi.org/10.1289/EHP5165>
- IARC. (1989). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Food and Chemical Toxicology*, 27(8), 549. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(89\)90053-7](https://doi.org/10.1016/0278-6915(89)90053-7)
- Ivanovic, N., Milenkovic, M., Protic, A., Jovanovic, V., Djordjevic, B., & Dodevska, M. (2024). Phthalate content in toy samples available on the market of the Republic of Serbia. *Analytical Methods*, 16(34), 5835–5844. <https://doi.org/10.1039/D4AY01092B>
- Jacobson, M. H., Stein, C. R., Liu, M., Ackerman, M. G., Blakemore, J. K., Long, S. E., Pinna, G., Romay-Tallon, R., Kannan, K., Zhu, H., & Trasande, L. (2021). Prenatal Exposure to Bisphenols and Phthalates and Postpartum Depression: The Role of Neurosteroid Hormone Disruption. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(7), 1887–1899. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab199>
- Jankowska, A., Polańska, K., Hanke, W., Wesołowska, E., Ligocka, D., Waszkowska, M., Stańczak, A., Tartaglione, A. M., Mirabella, F., Chiarotti, F., Garí, M., & Calamandrei, G. (2019a). Prenatal and early postnatal phthalate exposure and child neurodevelopment at age of 7 years – Polish Mother and Child Cohort. *Environmental Research*, 177, 108626. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108626>
- Jankowska, A., Polańska, K., Hanke, W., Wesołowska, E., Ligocka, D., Waszkowska, M., Stańczak, A., Tartaglione, A. M., Mirabella, F., Chiarotti, F., Garí, M., & Calamandrei, G. (2019b). Prenatal and early postnatal phthalate exposure and child neurodevelopment at age of 7 years – Polish Mother and Child Cohort. *Environmental Research*, 177, 108626. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108626>
- Jarošová, A., & Bogdanovičová, S. (2016). Phthalates in meat products in dependence on the fat content. *Potravinárstvo Slovak Journal of Food Sciences*, 10(1), 378–383. <https://doi.org/10.5219/621>
- Jasna Bosnić, Dinko Puntarić, Antonija Galic, Ivo Skes, Tomislav Dijanic, Maja Klaric, Matijana Grgic, Mario Curkovic, & Zdenko Smit. (2007). Migration of Phthalates from Plastic Containers into Soft Drinks and Mineral Water. *Food Technol. Biotechnol.*, 45(1), 91–95.

- Jaworski, J., Spangler, S., Seeburg, D. P., Hoogenraad, C. C., & Sheng, M. (2005). Control of Dendritic Arborization by the Phosphoinositide-3'-Kinase-Akt-Mammalian Target of Rapamycin Pathway. *The Journal of Neuroscience*, 25(49), 11300–11312. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2270-05.2005>
- Johnson, S., Saikia, N., & Sahu, R. (2011). Phthalates in Toys Available in Indian Market. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 86(6), 621–626. <https://doi.org/10.1007/s00128-011-0263-6>
- Jurado, S., Benoist, M., Lario, A., Knafo, S., Petrok, C. N., & Esteban, J. A. (2010a). PTEN is recruited to the postsynaptic terminal for NMDA receptor-dependent long-term depression. *The EMBO Journal*, 29(16), 2827–2840. <https://doi.org/10.1038/emboj.2010.160>
- Jurado, S., Benoist, M., Lario, A., Knafo, S., Petrok, C. N., & Esteban, J. A. (2010b). PTEN is recruited to the postsynaptic terminal for NMDA receptor-dependent long-term depression. *The EMBO Journal*, 29(16), 2827–2840. <https://doi.org/10.1038/emboj.2010.160>
- Jurewicz, J., & Hanke, W. (2011). Exposure to phthalates: Reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 24(2). <https://doi.org/10.2478/s13382-011-0022-2>
- Kalo, D., Hadas, R., Furman, O., Ben-Ari, J., Maor, Y., Patterson, D. G., Tomey, C., & Roth, Z. (2015). Carryover Effects of Acute DEHP Exposure on Ovarian Function and Oocyte Developmental Competence in Lactating Cows. *PLOS ONE*, 10(7), e0130896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130896>
- Kambia, N., Renault, N., Dilly, S., Farce, A., Dine, T., Gressier, B., Luyckx, M., Brunet, C., & Chavatte, P. (2008). Molecular modelling of phthalates – PPARs interactions. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 23(5), 611–616. <https://doi.org/10.1080/14756360802205059>
- Kang, J. S., Baek, J. H., Jung, S., Chung, H. J., Lee, D. K., & Kim, H. J. (2021a). Ingestion of Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) during adolescence causes depressive-like behaviors through hypoactive glutamatergic signaling in the medial prefrontal cortex. *Environmental Pollution*, 289, 117978. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117978>
- Kang, J. S., Baek, J. H., Jung, S., Chung, H. J., Lee, D. K., & Kim, H. J. (2021b). Ingestion of Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) during adolescence causes depressive-like behaviors through hypoactive glutamatergic signaling in the medial prefrontal cortex. *Environmental Pollution*, 289, 117978. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2021.117978>
- Kang, J. S., Baek, J. H., Song, M. yeong, Rehman, N. U., Chung, H. J., Lee, D. K., Yoo, D. Y., & Kim, H. J. (2023). Long-term exposure changes the environmentally relevant bis(2-ethylhexyl) phthalate to be a neuro-hazardous substance disrupting neural homeostasis in emotional and cognitive functions. *Environmental Pollution*, 324, 121387. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121387>
- Kariyazono, Y., Taura, J., Hattori, Y., Ishii, Y., Narimatsu, S., Fujimura, M., Takeda, T., & Yamada, H. (2015). Effect of <i>in utero</i> exposure to endocrine disruptors on fetal steroidogenesis governed by the pituitary-gonad axis: a study in rats using different ways of administration. *The Journal of Toxicological Sciences*, 40(6), 909–916. <https://doi.org/10.2131/jts.40.909>
- Kasper-Sonnenberg, M., Koch, H. M., Wittsiepe, J., Brüning, T., & Wilhelm, M. (2014). Phthalate metabolites and bisphenol A in urines from German school-aged children: Results of the Duisburg Birth Cohort and

- Bochum Cohort Studies. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217(8), 830–838. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.06.001>
- Kasper-Sonnenberg, M., Koch, H. M., Wittsiepe, J., & Wilhelm, M. (2012). Levels of phthalate metabolites in urine among mother–child-pairs – Results from the Duisburg birth cohort study, Germany. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215(3), 373–382. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.09.004>
- Keniry, M., & Parsons, R. (2008). The role of PTEN signaling perturbations in cancer and in targeted therapy. *Oncogene*, 27(41), 5477–5485. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.248>
- Kim, B.-N., Cho, S.-C., Kim, Y., Shin, M.-S., Yoo, H.-J., Kim, J.-W., Yang, Y. H., Kim, H.-W., Bhang, S.-Y., & Hong, Y.-C. (2009). Phthalates Exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in School-Age Children. *Biological Psychiatry*, 66(10), 958–963. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.034>
- Kim, H., Huang, W., Jiang, X., Pennicooke, B., Park, P. J., & Johnson, M. D. (2010). Integrative genome analysis reveals an oncomir/oncogene cluster regulating glioblastoma survivorship. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(5), 2183–2188. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909896107>
- Kim, H.-Y. (2016). Risk assessment of di(2-ethylhexyl) phthalate in the workplace. *Environmental Health and Toxicology*, 31, e2016011. <https://doi.org/10.5620/eht.e2016011>
- Kim, M., Yun, S. J., & Chung, G.-S. (2009). Determination of phthalates in raw bovine milk by gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry (GC/TOF-MS) and dietary intakes. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 26(1), 134–138. <https://doi.org/10.1080/02652030802342471>
- Kim, S. H., Chun, S., Jang, J. Y., Chae, H. D., Kim, C.-H., & Kang, B. M. (2011). Increased plasma levels of phthalate esters in women with advanced-stage endometriosis: a prospective case-control study. *Fertility and Sterility*, 95(1), 357–359. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1059>
- Kim, S. T., Omurtag, K., & Moley, K. H. (2012). Decreased Spermatogenesis, Fertility, and Altered Slc2A Expression in Akt1–/– and Akt2–/– Testes and Sperm. *Reproductive Sciences*, 19(1), 31–42. <https://doi.org/10.1177/1933719111424449>
- Kim, Y., Ha, E., Kim, E., Park, H., Ha, M., Kim, J., Hong, Y., Chang, N., & Kim, B. (2011). Prenatal Exposure to Phthalates and Infant Development at 6 Months: Prospective Mothers and Children’s Environmental Health (MOCEH) Study. *Environmental Health Perspectives*, 119(10), 1495–1500. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003178>
- Klaunig, J. E., Babich, M. A., Baetcke, K. P., Cook, J. C., Corton, J. C., David, R. M., DeLuca, J. G., Lai, D. Y., McKee, R. H., Peters, J. M., Roberts, R. A., & Fenner-Crisp, P. A. (2003). PPAR α Agonist-Induced Rodent Tumors: Modes of Action and Human Relevance. *Critical Reviews in Toxicology*, 33(6), 655–780. <https://doi.org/10.1080/713608372>
- Kleijn, R. (2001). Pandora’s Poison, Chlorine, Health, and a New Environmental Strategy, <sc>BY JOE THORNTON</sc> , xii + 599 pp., 16 figs., 22 tabs., 23 × 16 × 4 cm, ISBN 0 262 20124 0 hardcover, US\$ 34.95, Cambridge, MA, USA: MIT Press, 2000. *Environmental Conservation*, 28(2), 182–190. <https://doi.org/10.1017/S0376892901250188>

- Knight, P., Chellian, R., Wilson, R., Behnood-Rod, A., Panunzio, S., & Bruijnzeel, A. W. (2021). Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 204, 173168. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173168>
- Kobrosly, R. W., Evans, S., Miodovnik, A., Barrett, E. S., Thurston, S. W., Calafat, A. M., & Swan, S. H. (2014). Prenatal Phthalate Exposures and Neurobehavioral Development Scores in Boys and Girls at 6–10 Years of Age. *Environmental Health Perspectives*, 122(5), 521–528. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307063>
- Koch, H. M., & Calafat, A. M. (2009). Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1526), 2063–2078. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0208>
- Koch, H. M., Drexler, H., & Angerer, J. (2003). An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 206(2), 77–83. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00205>
- Koch, H. M., Preuss, R., & Angerer, J. (2006). Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure – an update and latest results ¹. *International Journal of Andrology*, 29(1), 155–165. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2005.00607.x>
- Koch, H. M., Rüther, M., Schütze, A., Conrad, A., Pälme, C., Apel, P., Brüning, T., & Kolossa-Gehring, M. (2017). Phthalate metabolites in 24-h urine samples of the German Environmental Specimen Bank (ESB) from 1988 to 2015 and a comparison with US NHANES data from 1999 to 2012. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220(2), 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.11.003>
- Komada, M., Gendai, Y., Kagawa, N., & Nagao, T. (2016). Prenatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate impairs development of the mouse neocortex. *Toxicology Letters*, 259, 69–79. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.07.019>
- Koniecki, D., Wang, R., Moody, R. P., & Zhu, J. (2011). Phthalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure. *Environmental Research*, 111(3), 329–336. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.01.013>
- Kougias, D. G., Sellinger, E. P., Willing, J., & Juraska, J. M. (2018). Perinatal Exposure to an Environmentally Relevant Mixture of Phthalates Results in a Lower Number of Neurons and Synapses in the Medial Prefrontal Cortex and Decreased Cognitive Flexibility in Adult Male and Female Rats. *The Journal of Neuroscience*, 38(31), 6864–6872. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0607-18.2018>
- Kreis, P., Leondaritis, G., Lieberam, I., & Eickholt, B. J. (2014). Subcellular targeting and dynamic regulation of PTEN: implications for neuronal cells and neurological disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2014.00023>
- Kurata, Y., Makinodan, F., Shimamura, N., & Katoh, M. (2012). Metabolism of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): comparative study in juvenile and fetal marmosets and rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, 37(1), 33–49. <https://doi.org/10.2131/jts.37.33>
- Kwon, C.-H., Luikart, B. W., Powell, C. M., Zhou, J., Matheny, S. A., Zhang, W., Li, Y., Baker, S. J., & Parada, L. F. (2006). Pten Regulates Neuronal Arborization and Social Interaction in Mice. *Neuron*, 50(3), 377–388. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.03.023>

- Kwon, C.-H., Zhu, X., Zhang, J., Knoop, L. L., Tharp, R., Smeyne, R. J., Eberhart, C. G., Burger, P. C., & Baker, S. J. (2001). Pten regulates neuronal soma size: a mouse model of Lhermitte-Duclos disease. *Nature Genetics*, 29(4), 404–411. <https://doi.org/10.1038/ng781>
- Lautz, J. D., Tsegay, K. B., Zhu, Z., Gniffke, E. P., Welsh, J. P., & Smith, S. E. P. (2021). Synaptic protein interaction networks encode experience by assuming stimulus-specific and brain-region-specific states. *Cell Reports*, 37(9), 110076. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110076>
- Lee, M.-C., Ting, K. K., Adams, S., Brew, B. J., Chung, R., & Guillemín, G. J. (2010). Characterisation of the Expression of NMDA Receptors in Human Astrocytes. *PLoS ONE*, 5(11), e14123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014123>
- Lee, S.-Y., Wang, T.-Y., Chen, S.-L., Chang, Y.-H., Chen, P.-S., Huang, S.-Y., Tzeng, N.-S., Wang, L.-J., Lee, I. H., Chen, K. C., Yang, Y. K., Yang, Y.-H., Lu, R.-B., & Chen, C.-S. (2016). The correlation between plasma brain-derived neurotrophic factor and cognitive function in bipolar disorder is modulated by the BDNF Val66Met polymorphism. *Scientific Reports*, 6(1), 37950. <https://doi.org/10.1038/srep37950>
- Lee, Y.-R., Chen, M., & Pandolfi, P. P. (2018). The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19(9), 547–562. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0015-0>
- Lesage, A., & Steckler, T. (2010). Metabotropic glutamate mGlu1 receptor stimulation and blockade: Therapeutic opportunities in psychiatric illness. *European Journal of Pharmacology*, 639(1–3), 2–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.12.043>
- Lewerenz, J., & Maher, P. (2015). Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases—What is the Evidence? *Frontiers in Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00469>
- Li, C.-T., Lu, C.-F., Lin, H.-C., Huang, Y.-Z., Juan, C.-H., Su, T.-P., Bai, Y.-M., Chen, M.-H., & Lin, W.-C. (2017). Cortical inhibitory and excitatory function in drug-naïve generalized anxiety disorder. *Brain Stimulation*, 10(3), 604–608. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.12.007>
- Li, J., Yen, C., Liaw, D., Podsypanina, K., Bose, S., Wang, S. I., Puc, J., Miliareisis, C., Rodgers, L., McCombie, R., Bigner, S. H., Giovanella, B. C., Ittmann, M., Tycko, B., Hibshoosh, H., Wigler, M. H., & Parsons, R. (1997). *PTEN*, a Putative Protein Tyrosine Phosphatase Gene Mutated in Human Brain, Breast, and Prostate Cancer. *Science*, 275(5308), 1943–1947. <https://doi.org/10.1126/science.275.5308.1943>
- Li, L., Dutra, A., Pak, E., Labrie, J. E., Gerstein, R. M., Pandolfi, P. P., Recht, L. D., & Ross, A. H. (2009). EGFRvIII expression and PTEN loss synergistically induce chromosomal instability and glial tumors. *Neuro-Oncology*, 11(1), 9–21. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-081>
- Li, P., Wang, J., Zhao, X., Ru, J., Tian, T., An, Y., Tang, L., & Bai, Y. (2020). PTEN inhibition attenuates endothelial cell apoptosis in coronary heart disease via modulating the AMPK–CREB–Mfn2-mitophagy signaling pathway. *Journal of Cellular Physiology*, 235(5), 4878–4889. <https://doi.org/10.1002/jcp.29366>
- Li, X., Fang, E. F., Scheibye-Knudsen, M., Cui, H., Qiu, L., Li, J., He, Y., Huang, J., Bohr, V. A., Ng, T. B., & Guo, H. (2014). Di-(2-ethylhexyl) phthalate inhibits DNA replication leading to hyperPARylation, SIRT1 attenuation and mitochondrial dysfunction in the testis. *Scientific Reports*, 4(1), 6434. <https://doi.org/10.1038/srep06434>

- Li, Y., Zhuang, M., Li, T., & Shi, N. (2009). Neurobehavioral toxicity study of dibutyl phthalate on rats following *in utero* and lactational exposure. *Journal of Applied Toxicology*, 29(7), 603–611. <https://doi.org/10.1002/jat.1447>
- Lien, Y.-J., Ku, H.-Y., Su, P.-H., Chen, S.-J., Chen, H.-Y., Liao, P.-C., Chen, W.-J., & Wang, S.-L. (2015). Prenatal Exposure to Phthalate Esters and Behavioral Syndromes in Children at 8 Years of Age: Taiwan Maternal and Infant Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*, 123(1), 95–100. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307154>
- Lin, H., Yuan, K., Li, L., Liu, S., Li, S., Hu, G., Lian, Q.-Q., & Ge, R.-S. (2015a). In Utero Exposure to Diethylhexyl Phthalate Affects Rat Brain Development: A Behavioral and Genomic Approach. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(11), 13696–13710. <https://doi.org/10.3390/ijerph121113696>
- Lin, H., Yuan, K., Li, L., Liu, S., Li, S., Hu, G., Lian, Q.-Q., & Ge, R.-S. (2015b). In Utero Exposure to Diethylhexyl Phthalate Affects Rat Brain Development: A Behavioral and Genomic Approach. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(11), 13696–13710. <https://doi.org/10.3390/ijerph121113696>
- Liu, G., Cai, W., Liu, H., Jiang, H., Bi, Y., & Wang, H. (2021). The Association of Bisphenol A and Phthalates with Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2375. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052375>
- Liu, Y., Guo, Z., Zhu, R., Gou, D., Jia, P.-P., & Pei, D.-S. (2023a). An insight into sex-specific neurotoxicity and molecular mechanisms of DEHP: A critical review. *Environmental Pollution*, 316, 120673. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120673>
- Liu, Y., Guo, Z., Zhu, R., Gou, D., Jia, P.-P., & Pei, D.-S. (2023b). An insight into sex-specific neurotoxicity and molecular mechanisms of DEHP: A critical review. *Environmental Pollution*, 316, 120673. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120673>
- Loregian, A., Marsden, H. S., & Palù, G. (2002). Protein–protein interactions as targets for antiviral chemotherapy. *Reviews in Medical Virology*, 12(4), 239–262. <https://doi.org/10.1002/rmv.356>
- Lottrup, G., Andersson, A. -M., Leffers, H., Mortensen, G. K., Toppari, J., Skakkebaek, N. E., & Main, K. M. (2006). Possible impact of phthalates on infant reproductive health. *International Journal of Andrology*, 29(1), 172–180. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2005.00642.x>
- Lovick, T. A., & Zangrossi, H. (2021). Effect of Estrous Cycle on Behavior of Females in Rodent Tests of Anxiety. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.711065>
- Lu, H., Yin, K., Su, H., Wang, D., Zhang, Y., Hou, L., Li, J. bo, Wang, Y., & Xing, M. (2023). Polystyrene microplastics induce autophagy and apoptosis in birds lungs via <sc>PTEN</sc> / <sc>PI3K</sc> / <sc>AKT</sc> / <sc>mTOR</sc>. *Environmental Toxicology*, 38(1), 78–89. <https://doi.org/10.1002/tox.23663>
- Lu, H., Zhou, Q., He, J., Jiang, Z., Peng, C., Tong, R., & Shi, J. (2020). Recent advances in the development of protein–protein interactions modulators: mechanisms and clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 213. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00315-3>

- Lu, Y., Wang, H., Yang, J., Jiang, W., Xin, H., Luo, Y., Loya-López, S., Gu, H., & Ran, D. (2022). Distinct Role of Mono-2-ethylhexyl Phthalate in Neuronal Transmission in Rat CA3 Hippocampal Neurons: Involvement of Ion Channels. *Molecules*, 27(10), 3082. <https://doi.org/10.3390/molecules27103082>
- Lucchesi, W., Mizuno, K., & Giese, K. P. (2011). Novel insights into CaMKII function and regulation during memory formation. *Brain Research Bulletin*, 85(1–2), 2–8. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.10.009>
- Lueptow, L. M. (2017). Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. *Journal of Visualized Experiments*, (126). <https://doi.org/10.3791/55718>
- Luikart, B. W., Schnell, E., Washburn, E. K., Bensen, A. L., Tovar, K. R., & Westbrook, G. L. (2011). Pten Knockdown *In Vivo* Increases Excitatory Drive onto Dentate Granule Cells. *The Journal of Neuroscience*, 31(11), 4345–4354. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0061-11.2011>
- Luo, Q., Liu, Z., Yin, H., Dang, Z., Wu, P., Zhu, N., Lin, Z., & Liu, Y. (2020). Global review of phthalates in edible oil: An emerging and nonnegligible exposure source to human. *Science of The Total Environment*, 704, 135369. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135369>
- Luo, Y., Li, X.-N., Zhao, Y., Du, Z.-H., & Li, J.-L. (2019). DEHP triggers cerebral mitochondrial dysfunction and oxidative stress in quail (*Coturnix japonica*) via modulating mitochondrial dynamics and biogenesis and activating Nrf2-mediated defense response. *Chemosphere*, 224, 626–633. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.02.142>
- Lyche, J. L., Gutleb, A. C., Bergman, Å., Eriksen, G. S., Murk, A. J., Ropstad, E., Saunders, M., & Skaare, J. U. (2009). Reproductive and Developmental Toxicity of Phthalates. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 12(4), 225–249. <https://doi.org/10.1080/10937400903094091>
- Maehama, T., Taylor, G. S., & Dixon, J. E. (2001). PTEN and Myotubularin: Novel Phosphoinositide Phosphatases. *Annual Review of Biochemistry*, 70(1), 247–279. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.70.1.247>
- Mangala Priya, V., Mayilvanan, C., Akilavalli, N., Rajesh, P., & Balasubramanian, K. (2014). Lactational Exposure of Phthalate Impairs Insulin Signaling in the Cardiac Muscle of F1 Female Albino Rats. *Cardiovascular Toxicology*, 14(1), 10–20. <https://doi.org/10.1007/s12012-013-9233-z>
- Manning, B. D., & Cantley, L. C. (2007a). AKT/PKB Signaling: Navigating Downstream. *Cell*, 129(7), 1261–1274. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.06.009>
- Manning, B. D., & Cantley, L. C. (2007b). AKT/PKB Signaling: Navigating Downstream. *Cell*, 129(7), 1261–1274. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.06.009>
- Martinez-Arguelles, D. B., Culty, M., Zirkin, B. R., & Papadopoulos, V. (2009). *In Utero* Exposure to Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate Decreases Mineralocorticoid Receptor Expression in the Adult Testis. *Endocrinology*, 150(12), 5575–5585. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0847>
- Martinez-Arguelles, D. B., Guichard, T., Culty, M., Zirkin, B. R., & Papadopoulos, V. (2011). *In Utero* Exposure to the Antiandrogen Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate Decreases Adrenal Aldosterone Production in the Adult Rat1. *Biology of Reproduction*, 85(1), 51–61. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.089920>
- Martorell-Riera, A., Segarra-Mondejar, M., Muñoz, J. P., Ginet, V., Olloquequi, J., Pérez-Clausell, J., Palacín, M., Reina, M., Puyal, J., Zorzano, A., & Soriano, F. X. (2014). Mfn2 downregulation in excitotoxicity

- causes mitochondrial dysfunction and delayed neuronal death. *The EMBO Journal*, 33(20), 2388–2407. <https://doi.org/10.15252/embj.201488327>
- Masuo, Y., Morita, M., Oka, S., & Ishido, M. (2004). Motor hyperactivity caused by a deficit in dopaminergic neurons and the effects of endocrine disruptors: a study inspired by the physiological roles of PACAP in the brain. *Regulatory Peptides*, 123(1–3), 225–234. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.05.010>
- McCARTHY, M. M. (2008). Estradiol and the Developing Brain. *Physiological Reviews*, 88(1), 91–134. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2007>
- McKeown, K. A., Moreno, R., Hall, V. L., Ribera, A. B., & Downes, G. B. (2012). Disruption of Eaat2b, a glutamate transporter, results in abnormal motor behaviors in developing zebrafish. *Developmental Biology*, 362(2), 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2011.11.001>
- Meeker, J. D., Calafat, A. M., & Hauser, R. (2007). Di(2-ethylhexyl) Phthalate Metabolites May Alter Thyroid Hormone Levels in Men. *Environmental Health Perspectives*, 115(7), 1029–1034. <https://doi.org/10.1289/ehp.9852>
- Messerlian, C., Mustieles, V., Wylie, B. J., Ford, J. B., Keller, M., Ye, X., Calafat, A. M., Williams, P. L., & Hauser, R. (2017). Ultrasound gel as an unrecognized source of exposure to phthalates and phenols among pregnant women undergoing routine scan. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220(8), 1285–1294. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.08.003>
- Mikula, P., Svobodová, Z., & Smutná, M. (2005). Phthalates: toxicology and food safety - a review. *Czech Journal of Food Sciences*, 23(6), 217–223. <https://doi.org/10.17221/3394-CJFS>
- Min, A., Liu, F., Yang, X., & Chen, M. (2014). Benzyl butyl phthalate exposure impairs learning and memory and attenuates neurotransmission and CREB phosphorylation in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 71, 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.05.021>
- MITCHELL, F. (1985). Time and dose-response study of the effects on rats of the plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 81(3), 371–392. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(85\)90409-0](https://doi.org/10.1016/0041-008X(85)90409-0)
- Moghaddam, B. (1993). Stress Preferentially Increases Extraneuronal Levels of Excitatory Amino Acids in the Prefrontal Cortex: Comparison to Hippocampus and Basal Ganglia. *Journal of Neurochemistry*, 60(5), 1650–1657. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1993.tb13387.x>
- Monti, M., Fasano, M., Palandri, L., & Righi, E. (2022). A review of European and international phthalates regulation: focus on daily use products. *European Journal of Public Health*, 32(Supplement_3). <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckac131.226>
- Moradi, M., Parker, M., Sneddon, A., Lopez, V., & Ellwood, D. (2014). Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study. *BMC Women's Health*, 14(1), 123. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-14-123>
- Mosessian, S., & Wu, H. (2010). PTEN-Associated Complexes: An Overview. *Current Topics in Biochemical Research*, 12(1), 37–42.
- Moult, P. R., Cross, A., Santos, S. D., Carvalho, A.-L., Lindsay, Y., Connolly, C. N., Irving, A. J., Leslie, N. R., & Harvey, J. (2010). Leptin Regulates AMPA Receptor Trafficking via PTEN Inhibition. *The Journal of Neuroscience*, 30(11), 4088–4101. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3614-09.2010>

- Moussawi, K., Riegel, A., Nair, S., & Kalivas, P. W. (2011). Extracellular Glutamate: Functional Compartments Operate in Different Concentration Ranges. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00094>
- Moylan, S., Berk, M., Dean, O. M., Samuni, Y., Williams, L. J., O'Neil, A., Hayley, A. C., Pasco, J. A., Anderson, G., Jacka, F. N., & Maes, M. (2014). Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 45, 46–62. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.05.007>
- National research council. (2008). Phthalates and Cumulative Risk Assessment: The Tasks Ahead. *Washington DC: The National Academies Press*.
- Net, S., Sempéré, R., Delmont, A., Paluselli, A., & Ouddane, B. (2015a). Occurrence, Fate, Behavior and Ecotoxicological State of Phthalates in Different Environmental Matrices. *Environmental Science & Technology*, 49(7), 4019–4035. <https://doi.org/10.1021/es505233b>
- Net, S., Sempéré, R., Delmont, A., Paluselli, A., & Ouddane, B. (2015b). Occurrence, Fate, Behavior and Ecotoxicological State of Phthalates in Different Environmental Matrices. *Environmental Science & Technology*, 49(7), 4019–4035. <https://doi.org/10.1021/es505233b>
- Ning, K., Pei, L., Liao, M., Liu, B., Zhang, Y., Jiang, W., Mielke, J. G., Li, L., Chen, Y., El-Hayek, Y. H., Fehlings, M. G., Zhang, X., Liu, F., Eubanks, J., & Wan, Q. (2004). Dual Neuroprotective Signaling Mediated by Downregulating Two Distinct Phosphatase Activities of PTEN. *The Journal of Neuroscience*, 24(16), 4052–4060. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5449-03.2004>
- Niswender, C. M., & Conn, P. J. (2010a). Metabotropic Glutamate Receptors: Physiology, Pharmacology, and Disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 50(1), 295–322. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533>
- Niswender, C. M., & Conn, P. J. (2010b). Metabotropic Glutamate Receptors: Physiology, Pharmacology, and Disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 50(1), 295–322. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533>
- Nohynek, G. J., Borgert, C. J., Dietrich, D., & Rozman, K. K. (2013). Endocrine disruption: Fact or urban legend? *Toxicology Letters*, 223(3), 295–305. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.10.022>
- Noriega, N. C., Howdeshell, K. L., Furr, J., Lambright, C. R., Wilson, V. S., & Gray, L. E. (2009). Pubertal Administration of DEHP Delays Puberty, Suppresses Testosterone Production, and Inhibits Reproductive Tract Development in Male Sprague-Dawley and Long-Evans Rats. *Toxicological Sciences*, 111(1), 163–178. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp129>
- Oda, K., Stokoe, D., Taketani, Y., & McCormick, F. (2005). High Frequency of Coexistent Mutations of *PIK3CA* and *PTEN* Genes in Endometrial Carcinoma. *Cancer Research*, 65(23), 10669–10673. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2620>
- Ofran, Y., & Rost, B. (2003). Analysing Six Types of Protein–Protein Interfaces. *Journal of Molecular Biology*, 325(2), 377–387. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(02\)01223-8](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)01223-8)
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2007). Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. *The American Journal of Pathology*, 170(5), 1445–1453. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070011>

- O’Roak, B. J., Vives, L., Girirajan, S., Karakoc, E., Krumm, N., Coe, B. P., Levy, R., Ko, A., Lee, C., Smith, J. D., Turner, E. H., Stanaway, I. B., Vernet, B., Malig, M., Baker, C., Reilly, B., Akey, J. M., Borenstein, E., Rieder, M. J., ... Eichler, E. E. (2012). Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*, 485(7397), 246–250. <https://doi.org/10.1038/nature10989>
- Palandri, L., Monti, M., Scasserra, M. R., Lugli, C., Fasano, M., Lucaccioni, L., & Righi, E. (2026). Regulatory framework of phthalates and two common alternatives: A review of the European Union legislation. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 271, 114704. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2025.114704>
- Pan, J., Yao, Y., Guo, X., Kong, F., Zhou, J., & Meng, X. (2019). Endoplasmic reticulum stress, a novel significant mechanism responsible for DEHP-induced increased distance between seminiferous tubule of mouse testis. *Journal of Cellular Physiology*, 234(11), 19807–19823. <https://doi.org/10.1002/jcp.28580>
- Pankaew, S., Potier, D., Grosjean, C., Nozais, M., Quessada, J., Loosveld, M., Remy, É., & Payet-Bornet, D. (2022). Calcium Signaling Is Impaired in PTEN-Deficient T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Frontiers in Immunology*, 13, 797244. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.797244>
- Peijnenburg, W. J. G. M. (2008). Phthalates. In *Encyclopedia of Ecology* (pp. 2733–2738). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008045405-4.00419-5>
- Percy, Z., Xu, Y., Sucharew, H., Khoury, J. C., Calafat, A. M., Braun, J. M., Lanphear, B. P., Chen, A., & Yolton, K. (2016a). Gestational exposure to phthalates and gender-related play behaviors in 8-year-old children: an observational study. *Environmental Health*, 15(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0171-7>
- Percy, Z., Xu, Y., Sucharew, H., Khoury, J. C., Calafat, A. M., Braun, J. M., Lanphear, B. P., Chen, A., & Yolton, K. (2016b). Gestational exposure to phthalates and gender-related play behaviors in 8-year-old children: an observational study. *Environmental Health*, 15(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0171-7>
- Perea, V., Cole, C., Lebeau, J., Dolina, V., Baron, K. R., Madhavan, A., Kelly, J. W., Grotjahn, D. A., & Wiseman, R. L. (2023). <sc>PERK</sc> signaling promotes mitochondrial elongation by remodeling membrane phosphatidic acid. *The EMBO Journal*, 42(15). <https://doi.org/10.15252/embj.2023113908>
- Petersen, J. H., & Breindahl, T. (2000). Plasticizers in total diet samples, baby food and infant formulae. *Food Additives and Contaminants*, 17(2), 133–141. <https://doi.org/10.1080/026520300283487>
- Petroff, O. A. C. (2002). Book Review: GABA and Glutamate in the Human Brain. *The Neuroscientist*, 8(6), 562–573. <https://doi.org/10.1177/1073858402238515>
- Petrović, E. Kristina., Pedersen Zari, Maibritt., & Vale, Brenda. (2017). *Materials for a healthy, ecological and sustainable built environment : principles for evaluation*. Woodhead Publishing.
- Philippat, C., Nakiwala, D., Calafat, A. M., Botton, J., De Agostini, M., Heude, B., & Slama, R. (2017). Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years. *Environmental Health Perspectives*, 125(9). <https://doi.org/10.1289/EHP1314>
- Pitetti, J.-L., Calvel, P., Zimmermann, C., Conne, B., Papaioannou, M. D., Aubry, F., Cederroth, C. R., Urner, F., Fumel, B., Crausaz, M., Docquier, M., Herrera, P. L., Pralong, F., Germond, M., Guillou, F., Jégou, B., & Nef, S. (2013). An Essential Role for Insulin and IGF1 Receptors in Regulating Sertoli Cell Proliferation,

- Testis Size, and FSH Action in Mice. *Molecular Endocrinology*, 27(5), 814–827.
<https://doi.org/10.1210/me.2012-1258>
- Plank, C. M., & Trela, B. C. (2018). A Review of Plastics Use in Winemaking: HACCP Considerations. *American Journal of Enology and Viticulture*, 69(4), 307–320. <https://doi.org/10.5344/ajev.2018.17041>
- Poceviciute, I., Brazaityte, A., Buisas, R., & Vengeliene, V. (2025). Scopolamine animal model of memory impairment. *Behavioural Brain Research*, 479, 115344. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.115344>
- Posnack, N. G., Idrees, R., Ding, H., Jaimes III, R., Stybayeva, G., Karabekian, Z., Laflamme, M. A., & Sarvazyan, N. (2015a). Exposure to Phthalates Affects Calcium Handling and Intercellular Connectivity of Human Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *PLOS ONE*, 10(3), e0121927.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121927>
- Posnack, N. G., Idrees, R., Ding, H., Jaimes III, R., Stybayeva, G., Karabekian, Z., Laflamme, M. A., & Sarvazyan, N. (2015b). Exposure to Phthalates Affects Calcium Handling and Intercellular Connectivity of Human Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *PLOS ONE*, 10(3), e0121927.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121927>
- Posnack, N. G., Swift, L. M., Kay, M. W., Lee, N. H., & Sarvazyan, N. (2012). Phthalate Exposure Changes the Metabolic Profile of Cardiac Muscle Cells. *Environmental Health Perspectives*, 120(9), 1243–1251.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1205056>
- Prados, J., Stenz, L., Somm, E., Stouder, C., Dayer, A., & Paoloni-Giacobino, A. (2015). Prenatal Exposure to DEHP Affects Spermatogenesis and Sperm DNA Methylation in a Strain-Dependent Manner. *PLOS ONE*, 10(8), e0132136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132136>
- Price, S. C., Chescoe, D., Grasso, P., Wright, M., & Hinton, R. H. (1988). Alterations in the thyroids of rats treated for long periods with di-(2-ethylhexyl) phthalate or with hypolipidaemic agents. *Toxicology Letters*, 40(1), 37–46. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(88\)90181-6](https://doi.org/10.1016/0378-4274(88)90181-6)
- Pugh, G. (2000). Effects of Di-isononyl Phthalate, Di-2-ethylhexyl Phthalate, and Clofibrate in Cynomolgus Monkeys. *Toxicological Sciences*, 56(1), 181–188. <https://doi.org/10.1093/toxsci/56.1.181>
- Puig, O., & Tjian, R. (2005). Transcriptional feedback control of insulin receptor by dFOXO/FOXO1. *Genes & Development*, 19(20), 2435–2446. <https://doi.org/10.1101/gad.1340505>
- Qian, X., Li, J., Xu, S., Wan, Y., Li, Y., Jiang, Y., Zhao, H., Zhou, Y., Liao, J., Liu, H., Sun, X., Liu, W., Peng, Y., Hu, C., Zhang, B., Lu, S., Cai, Z., & Xia, W. (2019a). Prenatal exposure to phthalates and neurocognitive development in children at two years of age. *Environment International*, 131, 105023.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105023>
- Qian, X., Li, J., Xu, S., Wan, Y., Li, Y., Jiang, Y., Zhao, H., Zhou, Y., Liao, J., Liu, H., Sun, X., Liu, W., Peng, Y., Hu, C., Zhang, B., Lu, S., Cai, Z., & Xia, W. (2019b). Prenatal exposure to phthalates and neurocognitive development in children at two years of age. *Environment International*, 131, 105023.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105023>
- Quinnies, K. M., Doyle, T. J., Kim, K. H., & Rissman, E. F. (2015). Transgenerational Effects of Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) on Stress Hormones and Behavior. *Endocrinology*, 156(9), 3077–3083.
<https://doi.org/10.1210/EN.2015-1326>

- Quinnies, K. M., Harris, E. P., Snyder, R. W., Sumner, S. S., & Rissman, E. F. (2017). Direct and transgenerational effects of low doses of perinatal di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on social behaviors in mice. *PLOS ONE*, 12(2), e0171977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171977>
- Rademacher, S., & Eickholt, B. J. (2019). PTEN in Autism and Neurodevelopmental Disorders. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(11), a036780. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036780>
- Radke, E. G., Braun, J. M., Meeker, J. D., & Cooper, G. S. (2018). Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence. *Environment International*, 121, 764–793. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.029>
- Rao, V. S., Srinivas, K., Sujini, G. N., & Kumar, G. N. S. (2014). Protein-protein interaction detection: methods and analysis. *International Journal of Proteomics*, 2014, 147648. <https://doi.org/10.1155/2014/147648>
- Ren, W. qiang, Liu, N., Shen, Y., Wang, X. yan, Zhou, Q., Rui, C., Yang, X. han, Cao, S. long, Li, L. yu, Wāng, Y., & Wang, Q. nan. (2023). Subchronic exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) elicits blood–brain barrier dysfunction and neuroinflammation in male C57BL/6J mice. *Toxicology*, 499, 153650. <https://doi.org/10.1016/J.TOX.2023.153650>
- Ribeiro, F. M., Hamilton, A., Doria, J. G., Guimaraes, I. M., Cregan, S. P., & Ferguson, S. S. (2014). Metabotropic glutamate receptor 5 as a potential therapeutic target in Huntington’s disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 18(11), 1293–1304. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.948419>
- Roslev, P., Madsen, P. L., Thyme, J. B., & Henriksen, K. (1998). Degradation of Phthalate and Di-(2-Ethylhexyl)phthalate by Indigenous and Inoculated Microorganisms in Sludge-Amended Soil. *Applied and Environmental Microbiology*, 64(12), 4711–4719. <https://doi.org/10.1128/AEM.64.12.4711-4719.1998>
- Rothman, D. L., Behar, K. L., Hyder, F., & Shulman, R. G. (2003). In vivo NMR Studies of the Glutamate Neurotransmitter Flux and Neuroenergetics: Implications for Brain Function. *Annual Review of Physiology*, 65(1), 401–427. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.65.092101.142131>
- Rowdhwal, S. S. S., & Chen, J. (2018). Toxic Effects of Di-2-ethylhexyl Phthalate: An Overview. *BioMed Research International*, 2018, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/1750368>
- Rusyn, I., & Corton, J. C. (2012). Mechanistic considerations for human relevance of cancer hazard of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 750(2), 141–158. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.12.004>
- Rusyn, I., Peters, J. M., & Cunningham, M. L. (2006). Modes of Action and Species-Specific Effects of Di-(2-ethylhexyl)Phthalate in the Liver. *Critical Reviews in Toxicology*, 36(5), 459–479. <https://doi.org/10.1080/10408440600779065>
- RYAN, D., & MATTHEWS, J. (2005). Protein–protein interactions in human disease. *Current Opinion in Structural Biology*, 15(4), 441–446. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2005.06.001>
- Safarpour, S., Ghasemi-Kasman, M., Safarpour, S., & Darban, Y. M. (2022). Effects of Di-2-Ethylhexyl Phthalate on Central Nervous System Functions: A Narrative Review. *Current Neuropharmacology*, 20(4), 766–776. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210713122517>

- Sahoo, T. P., & Kumar, M. A. (2023). Remediation of phthalate acid esters from contaminated environment—Insights on the bioremedial approaches and future perspectives. *Heliyon*, 9(4), e14945. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14945>
- Sánchez-Puelles, C., Calleja-Felipe, M., Ouro, A., Bougamra, G., Arroyo, A., Diez, I., Erramuzpe, A., Cortés, J., Martínez-Hernández, J., Luján, R., Navarrete, M., Venero, C., Chan, A., Morales, M., Esteban, J. A., & Knafo, S. (2019). PTEN Activity Defines an Axis for Plasticity at Cortico-Amygdala Synapses and Influences Social Behavior. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz103>
- Sapozhnikova Yelena, & Eunha Hoh. (2019). Suspect screening of chemicals in food packaging plastic film by comprehensive two-dimensional gas chromatography coupled to time-of-flight mass spectrometry. *LCGC North America*, 37(1), 52–65.
- Sarbassov, D. D., Guertin, D. A., Ali, S. M., & Sabatini, D. M. (2005). Phosphorylation and Regulation of Akt/PKB by the Rictor-mTOR Complex. *Science*, 307(5712), 1098–1101. <https://doi.org/10.1126/science.1106148>
- Sathyanarayana, S., Karr, C. J., Lozano, P., Brown, E., Calafat, A. M., Liu, F., & Swan, S. H. (2008). Baby Care Products: Possible Sources of Infant Phthalate Exposure. *Pediatrics*, 121(2), e260–e268. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-3766>
- Savoca, D., Barreca, S., Lo Coco, R., Punginelli, D., Orecchio, S., & Maccotta, A. (2023). Environmental Aspect Concerning Phthalates Contamination: Analytical Approaches and Assessment of Biomonitoring in the Aquatic Environment. *Environments*, 10(6), 99. <https://doi.org/10.3390/environments10060099>
- Schechter, A., Lorber, M., Guo, Y., Wu, Q., Yun, S. H., Kannan, K., Hommel, M., Imran, N., Hynan, L. S., Cheng, D., Colacino, J. A., & Birnbaum, L. S. (2013). Phthalate Concentrations and Dietary Exposure from Food Purchased in New York State. *Environmental Health Perspectives*, 121(4), 473–479. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206367>
- SCHETTLER, T. (2006). Human exposure to phthalates via consumer products. *International Journal of Andrology*, 29(1), 134–139. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2005.00567.x>
- Schiefer, J., Sprünken, A., Puls, C., Lüsse, H.-G., Milkereit, A., Milkereit, E., Johann, V., & Kosinski, C. M. (2004). The metabotropic glutamate receptor 5 antagonist MPEP and the mGluR2 agonist LY379268 modify disease progression in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Brain Research*, 1019(1–2), 246–254. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.06.005>
- Schmidt, J.-S., Schaedlich, K., Fiandanese, N., Pocar, P., & Fischer, B. (2012). Effects of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP) on Female Fertility and Adipogenesis in C3H/N Mice. *Environmental Health Perspectives*, 120(8), 1123–1129. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104016>
- Schug, T. T., Blawas, A. M., Gray, K., Heindel, J. J., & Lawler, C. P. (2015). Elucidating the Links Between Endocrine Disruptors and Neurodevelopment. *Endocrinology*, 156(6), 1941–1951. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1734>
- Seibenhener, M. L., & Wooten, M. C. (2015). Use of the Open Field Maze to Measure Locomotor and Anxiety-like Behavior in Mice. *Journal of Visualized Experiments*, (96). <https://doi.org/10.3791/52434>

- Serrano, S. E., Braun, J., Trasande, L., Dills, R., & Sathyanarayana, S. (2014). Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data. *Environmental Health*, 13(1), 43. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-43>
- Shelby, M. D. (2006). NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). *NTP CERHR MON*, (18), v, vii–7, II-iii-xiii passim.
- Shen, J. (2014). Glutamate. In *Magnetic Resonance Spectroscopy* (pp. 111–121). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-401688-0.00009-4>
- Shin, H.-M., Schmidt, R. J., Tancredi, D., Barkoski, J., Ozonoff, S., Bennett, D. H., & Hertz-Picciotto, I. (2018). Prenatal exposure to phthalates and autism spectrum disorder in the MARBLES study. *Environmental Health*, 17(1), 85. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0428-4>
- Shinde, S. R., & Maddika, S. (2016). PTEN modulates EGFR late endocytic trafficking and degradation by dephosphorylating Rab7. *Nature Communications*, 7(1), 10689. <https://doi.org/10.1038/ncomms10689>
- SILVA, M., SAMANDAR, E., PREAUJR, J., REIDY, J., NEEDHAM, L., & CALAFAT, A. (2007). Quantification of 22 phthalate metabolites in human urine☆. *Journal of Chromatography B*, 860(1), 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.10.023>
- Silvia Carbone. (2019). Effect of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Blockade on Anxiety-Like Behavior Induced in Rats by Postnatal Chronic Exposure to the Endocrine Disruptor Di-2 (Ethyl-Hexyl Phthalate) in Elevated plus Maze Test. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Journal*, 3(4). <https://doi.org/10.31038/EDMJ.2019343>
- Singh, S., & Li, S. S.-L. (2011). Phthalates: Toxicogenomics and inferred human diseases. *Genomics*, 97(3), 148–157. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2010.11.008>
- Sioen, I., Fierens, T., Van Holderbeke, M., Geerts, L., Bellemans, M., De Maeyer, M., Servaes, K., Vanermen, G., Boon, P. E., & De Henauw, S. (2012). Phthalates dietary exposure and food sources for Belgian preschool children and adults. *Environment International*, 48, 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.07.004>
- Skelton, P. D., Stan, R. V., & Luikart, B. W. (2020). The Role of PTEN in Neurodevelopment. *Complex Psychiatry*, 5(Suppl. 1), 60–71. <https://doi.org/10.1159/000504782>
- Smith, C. A., & Holahan, M. R. (2014). Reduced Hippocampal Dendritic Spine Density and BDNF Expression following Acute Postnatal Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate in Male Long Evans Rats. *PLoS ONE*, 9(10), e109522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109522>
- Smith, C., Farmer, K., Lee, H., Holahan, M., & Smith, J. (2015). Altered Hippocampal Lipid Profile Following Acute Postnatal Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate in Rats. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(10), 13542–13559. <https://doi.org/10.3390/ijerph121013542>
- Smith, S. L. (2022). *The Biological Role of Redox Signalling by the Tumour Suppressor PTEN*. Aston University.
- Søeborg, T., Frederiksen, H., & Andersson, A. M. (2012). Cumulative risk assessment of phthalate exposure of Danish children and adolescents using the hazard index approach. *International Journal of Andrology*, 35(3), 245–252. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01240.x>

- Son, H., Baek, J. H., Go, B. S., Jung, D., Sontakke, S. B., Chung, H. J., Lee, D. H., Roh, G. S., Kang, S. S., Cho, G. J., Choi, W. S., Lee, D. K., & Kim, H. J. (2018). Glutamine has antidepressive effects through increments of glutamate and glutamine levels and glutamatergic activity in the medial prefrontal cortex. *Neuropharmacology*, 143, 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.09.040>
- Song, I., & Huganir, R. L. (2002). Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25(11), 578–588. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)02270-1](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02270-1)
- Song, M. S., Salmena, L., & Pandolfi, P. P. (2012). The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(5), 283–296. <https://doi.org/10.1038/nrm3330>
- Staples, C. A., Adams, W. J., Parkerton, T. F., Gorsuch, J. W., Biddinger, G. R., & Reinert, K. H. (1997). Aquatic toxicity of eighteen phthalate esters. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 16(5), 875–891. <https://doi.org/10.1002/etc.5620160507>
- Staples, C. A., Peterson, D. R., Parkerton, T. F., & Adams, W. J. (1997). The environmental fate of phthalate esters: A literature review. *Chemosphere*, 35(4), 667–749. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(97\)00195-1](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(97)00195-1)
- Steven Leary, Raymond Anthony, Samuel Cartner, Temple Grandin, Cheryl Greenacre, Sharon Gwaltney-Brant, Mary Ann McCrackin, Robert Meyer, David Miller, Jan Shearer, Tracy Turner, & Roy Yanong. (2020). *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition: Version 2020.0.1* (2020 Edition).
- Stroustrup, A., Bragg, J. B., Andra, S. S., Curtin, P. C., Spear, E. A., Sison, D. B., Just, A. C., Arora, M., & Gennings, C. (2018). Neonatal intensive care unit phthalate exposure and preterm infant neurobehavioral performance. *PloS One*, 13(3), e0193835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193835>
- Sun, J., Wu, X., & Gan, J. (2015). Uptake and Metabolism of Phthalate Esters by Edible Plants. *Environmental Science & Technology*, 49(14), 8471–8478. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b01233>
- Sun, W., Ban, J., Zhang, N., Zu, Y., & Sun, W. (2014). Perinatal exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate leads to cognitive dysfunction and phospho-tau level increase in aged rats. *Environmental Toxicology*, 29(5), 596–603. <https://doi.org/10.1002/tox.21785>
- Sungur, S., Okur, R., Turgut, F. H., Ustun, I., & Gokce, C. (2015). Migrated phthalate levels into edible oils. *Food Additives & Contaminants: Part B*, 8(3), 190–194. <https://doi.org/10.1080/19393210.2015.1041065>
- Suzuki, A., de la Pompa, J. L., Stambolic, V., Elia, A. J., Sasaki, T., Barrantes, I. del B., Ho, A., Wakeham, A., Itie, A., Khoo, W., Fukumoto, M., & Mak, T. W. (1998). High cancer susceptibility and embryonic lethality associated with mutation of the PTEN tumor suppressor gene in mice. *Current Biology*, 8(21), 1169–1178. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(07\)00488-5](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(07)00488-5)
- Swan, S. H., Sathyanarayana, S., Barrett, E. S., Janssen, S., Liu, F., Nguyen, R. H. N., Redmon, J. B., the TIDES Study Team, Liu, F., Scher, E., Stasenko, M., Ayash, E., Schirmer, M., Farrell, J., Thiet, M.-P., Baskin, L., Gray Chelsea Georgesen, H. L., Rody, B. J., Terrell, C. A., ... Alcedo, G. (2015). First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Human Reproduction*, 30(4), 963–972. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu363>

- Swanson, C. J., Bures, M., Johnson, M. P., Linden, A.-M., Monn, J. A., & Schoepp, D. D. (2005). Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(2), 131–144. <https://doi.org/10.1038/nrd1630>
- Takahashi, K., Foster, J. B., & Lin, C.-L. G. (2015). Glutamate transporter EAAT2: regulation, function, and potential as a therapeutic target for neurological and psychiatric disease. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS*, 72(18), 3489–3506. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1937-8>
- Takahashi, Y., Morales, F. C., Kreimann, E. L., & Georgescu, M.-M. (2006). PTEN tumor suppressor associates with NHERF proteins to attenuate PDGF receptor signaling. *The EMBO Journal*, 25(4), 910–920. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600979>
- Tang, J., Yuan, Y., Wei, C., Liao, X., Yuan, J., Nanberg, E., Zhang, Y., Bornehag, C.-G., & Yang, X. (2015). Neurobehavioral changes induced by di(2-ethylhexyl) phthalate and the protective effects of vitamin E in Kunming mice. *Toxicology Research*, 4(4), 1006–1015. <https://doi.org/10.1039/C4TX00250D>
- Tanida, T., Warita, K., Ishihara, K., Fukui, S., Mitsuhashi, T., Sugawara, T., Tabuchi, Y., Nanmori, T., Qi, W.-M., Inamoto, T., Yokoyama, T., Kitagawa, H., & Hoshi, N. (2009). Fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action: Mixed exposure to phenol, phthalate, and dioxin cancels the effects of sole exposure on mouse midbrain dopaminergic nuclei. *Toxicology Letters*, 189(1), 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.04.005>
- Tanila, H. (2017). The role of BDNF in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 97, 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.05.008>
- Thomas, S. D., Jha, N. K., Ojha, S., & Sadek, B. (2023). mTOR Signaling Disruption and Its Association with the Development of Autism Spectrum Disorder. *Molecules*, 28(4), 1889. <https://doi.org/10.3390/molecules28041889>
- Tickner, J. A., Schettler, T., Guidotti, T., McCally, M., & Rossi, M. (2001). Health risks posed by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: A critical review. *American Journal of Industrial Medicine*, 39(1), 100–111. [https://doi.org/10.1002/1097-0274\(200101\)39:1<100::AID-AJIM10>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0274(200101)39:1<100::AID-AJIM10>3.0.CO;2-Q)
- Tilot, A. K., Frazier, T. W., & Eng, C. (2015). Balancing Proliferation and Connectivity in PTEN-associated Autism Spectrum Disorder. *Neurotherapeutics*, 12(3), 609–619. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0356-8>
- Tindula, G., Murphy, S. K., Grenier, C., Huang, Z., Huen, K., Escudero-Fung, M., Bradman, A., Eskenazi, B., Hoyo, C., & Holland, N. (2018). DNA Methylation of Imprinted Genes in Mexican–American Newborn Children with Prenatal Phthalate Exposure. *Epigenomics*, 10(7), 1011–1026. <https://doi.org/10.2217/epi-2017-0178>
- Tomsho, K. S., Quinn, M. R., Adamkiewicz, G., & James-Todd, T. (2024). Development of a Phthalate Environmental Reproductive Health Literacy (PERHL) Scale. *Environmental Health Perspectives*, 132(4). <https://doi.org/10.1289/EHP13128>
- Tran, M. T. M. T., Kuo, F.-C., Low, J.-T., Chuang, Y.-M., Sultana, S., Huang, W.-L., Lin, Z.-Y., Lin, G.-L., Wu, C.-F., Li, S.-S., Suen, J.-L., Hung, C.-H., Wu, M.-T., & Chan, M. W. Y. (2023a). Prenatal DEHP exposure predicts neurological disorders via transgenerational epigenetics. *Scientific Reports*, 13(1), 7399. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34661-3>

- Tran, M. T. M. T., Kuo, F.-C., Low, J.-T., Chuang, Y.-M., Sultana, S., Huang, W.-L., Lin, Z.-Y., Lin, G.-L., Wu, C.-F., Li, S.-S., Suen, J.-L., Hung, C.-H., Wu, M.-T., & Chan, M. W. Y. (2023b). Prenatal DEHP exposure predicts neurological disorders via transgenerational epigenetics. *Scientific Reports*, 13(1), 7399. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34661-3>
- Tsai, C.-Y., Wu, J. C. C., Fang, C., & Chang, A. Y. W. (2017). PTEN, a negative regulator of PI3K/Akt signaling, sustains brain stem cardiovascular regulation during mevinphos intoxication. *Neuropharmacology*, 123, 175–185. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.06.007>
- Tseng, I.-L., Yang, Y.-F., Yu, C.-W., Li, W.-H., & Liao, V. H.-C. (2013). Phthalates Induce Neurotoxicity Affecting Locomotor and Thermotactic Behaviors and AFD Neurons through Oxidative Stress in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS ONE*, 8(12), e82657. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082657>
- Tsumura, Y., Ishimitsu, S., Kaihara, A., Yoshii, K., Nakamura, Y., & Tonogai, Y. (2001). Di(2-ethylhexyl) phthalate contamination of retail packed lunches caused by PVC gloves used in the preparation of foods. *Food Additives and Contaminants*, 18(6), 569–579. <https://doi.org/10.1080/02652030120071>
- Tu, W., Li, W., Zhu, X., & Xu, L. (2020). Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) induces apoptosis of mouse HT22 hippocampal neuronal cells via oxidative stress. *Toxicology and Industrial Health*, 36(11), 844–851. <https://doi.org/10.1177/0748233720947205>
- US Consumer Product Safety Commision. (2014). *Chronic Hazard Advisory Panel on Phthalates and Phthalate Alternatives*.
- Valiente, M., Andrés-Pons, A., Gomar, B., Torres, J., Gil, A., Tapparel, C., Antonarakis, S. E., & Pulido, R. (2005). Binding of PTEN to Specific PDZ Domains Contributes to PTEN Protein Stability and Phosphorylation by Microtubule-associated Serine/Threonine Kinases. *Journal of Biological Chemistry*, 280(32), 28936–28943. <https://doi.org/10.1074/jbc.M504761200>
- van Gelder, C. A. G. H., & Altelaar, M. (2021). Neuroproteomics of the Synapse: Subcellular Quantification of Protein Networks and Signaling Dynamics. *Molecular & Cellular Proteomics*, 20, 100087. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2021.100087>
- Verrastro, I., Tveen-Jensen, K., Woscholski, R., Spickett, C. M., & Pitt, A. R. (2016). Reversible oxidation of phosphatase and tensin homolog (PTEN) alters its interactions with signaling and regulatory proteins. *Free Radical Biology and Medicine*, 90, 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.004>
- Vikelsøe, J., Thomsen, M., & Carlsen, L. (2002). Phthalates and nonylphenols in profiles of differently dressed soils. *Science of The Total Environment*, 296(1–3), 105–116. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(02\)00063-3](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(02)00063-3)
- von Mering, C., Krause, R., Snel, B., Cornell, M., Oliver, S. G., Fields, S., & Bork, P. (2002). Comparative assessment of large-scale data sets of protein–protein interactions. *Nature*, 417(6887), 399–403. <https://doi.org/10.1038/nature750>
- Vousden, K. H., & Lu, X. (2002). Live or let die: the cell's response to p53. *Nature Reviews Cancer*, 2(8), 594–604. <https://doi.org/10.1038/nrc864>
- Wager, J. L., & Thompson, J. A. (2025). Development and child health in a world of synthetic chemicals. *Pediatric Research*, 97(6), 1833–1839. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03547-z>

- Walf, A. A., & Frye, C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, 2(2), 322–328. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>
- Wallen, K. (2005a). Hormonal influences on sexually differentiated behavior in nonhuman primates. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 26(1), 7–26. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.02.001>
- Wallen, K. (2005b). Hormonal influences on sexually differentiated behavior in nonhuman primates. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 26(1), 7–26. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.02.001>
- Wang, H., Zhou, Y., Tang, C., He, Y., Wu, J., Chen, Y., & Jiang, Q. (2013). Urinary Phthalate Metabolites Are Associated with Body Mass Index and Waist Circumference in Chinese School Children. *PLoS ONE*, 8(2), e56800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056800>
- Wang, P., Mei, F., Hu, J., Zhu, M., Qi, H., Chen, X., Li, R., McNutt, M. A., & Yin, Y. (2017a). PTEN α Modulates CaMKII Signaling and Controls Contextual Fear Memory and Spatial Learning. *Cell Reports*, 19(12), 2627–2641. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.05.088>
- Wang, P., Mei, F., Hu, J., Zhu, M., Qi, H., Chen, X., Li, R., McNutt, M. A., & Yin, Y. (2017b). PTEN α Modulates CaMKII Signaling and Controls Contextual Fear Memory and Spatial Learning. *Cell Reports*, 19(12), 2627–2641. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.05.088>
- Wang, R., & Reddy, P. H. (2017). Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4), 1041–1048. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>
- Wang, R., Xu, X., Weng, H., Yan, S., & Sun, Y. (2016). Effects of early pubertal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate on social behavior of mice. *Hormones and Behavior*, 80, 117–124. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.01.012>
- Wang, R., Xu, X., & Zhu, Q. (2016). Pubertal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate influences social behavior and dopamine receptor D2 of adult female mice. *Chemosphere*, 144, 1771–1779. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.062>
- Wang, S., Zhang, P., Liu, R., Li, Y., Liu, C., & Liao, X. (2017a). A DEHP plasticizer alters synaptic proteins via peroxidation. *Toxicology Research*, 6(1), 89–97. <https://doi.org/10.1039/C6TX00361C>
- Wang, S., Zhang, P., Liu, R., Li, Y., Liu, C., & Liao, X. (2017b). A DEHP plasticizer alters synaptic proteins via peroxidation. *Toxicology Research*, 6(1), 89–97. <https://doi.org/10.1039/C6TX00361C>
- Wang, W., Craig, Z. R., Basavarajappa, M. S., Gupta, R. K., & Flaws, J. A. (2012). Di (2-ethylhexyl) phthalate inhibits growth of mouse ovarian antral follicles through an oxidative stress pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 258(2), 288–295. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.11.008>
- Wang, W., Liu, X., Ding, Y., Bu, R., Miao, W., Han, J., & Bao, T. (2025). Metabolic and neurodevelopmental effects of the environmental endocrine disruptor di-2-ethylhexyl phthalate: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 23(1), 321–335. <https://doi.org/10.1007/s10311-024-01780-w>
- Wang, Y., & Qian, H. (2021). Phthalates and Their Impacts on Human Health. *Healthcare*, 9(5), 603. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050603>
- Wang, Y., Zhu, H., & Kannan, K. (2019a). A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. *Toxics*, 7(2), 21. <https://doi.org/10.3390/toxics7020021>

- Wang, Y., Zhu, H., & Kannan, K. (2019b). A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. *Toxics*, 7(2), 21. <https://doi.org/10.3390/toxics7020021>
- Wang, Y., Zhu, H., & Kannan, K. (2019c). A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. *Toxics*, 7(2), 21. <https://doi.org/10.3390/toxics7020021>
- Ward, J. M., Peters, J. M., Perella, C. M., & Gonzalez, F. J. (1998). Receptor and Nonreceptor-Mediated Organ-Specific Toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α -Null Mice. *Toxicologic Pathology*, 26(2), 240–246. <https://doi.org/10.1177/019262339802600208>
- Western blot protocol*. (2020). Abcam Limited. <https://www.abcam.com/protocols/general-western-blot-protocol>
- Westphal, R. S., Tavalin, S. J., Lin, J. W., Alto, N. M., Fraser, I. D. C., Langeberg, L. K., Sheng, M., & Scott, J. D. (1999). Regulation of NMDA Receptors by an Associated Phosphatase-Kinase Signaling Complex. *Science*, 285(5424), 93–96. <https://doi.org/10.1126/science.285.5424.93>
- Whyatt, R. M., Liu, X., Rauh, V. A., Calafat, A. M., Just, A. C., Hoepner, L., Diaz, D., Quinn, J., Adibi, J., Perera, F. P., & Factor-Litvak, P. (2012). Maternal Prenatal Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Child Mental, Psychomotor, and Behavioral Development at 3 Years of Age. *Environmental Health Perspectives*, 120(2), 290–295. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103705>
- Wiencke, J. K., Zheng, S., Jelluma, N., Tihan, T., Vandenberg, S., Tamgüney, T., Baumber, R., Parsons, R., Lamborn, K. R., Berger, M. S., Wrensch, M. R., Haas-Kogan, D. A., & Stokoe, D. (2007). Methylation of the PTEN promoter defines low-grade gliomas and secondary glioblastoma. *Neuro-Oncology*, 9(3), 271–279. <https://doi.org/10.1215/15228517-2007-003>
- Wittassek, M., Koch, H. M., Angerer, J., & Brüning, T. (2011). Assessing exposure to phthalates – The human biomonitoring approach. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55(1), 7–31. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000121>
- Wiznitzer, M. (2004). Autism and Tuberous Sclerosis. *Journal of Child Neurology*, 19(9), 675–679. <https://doi.org/10.1177/08830738040190090701>
- Won, S., Incontro, S., Nicoll, R. A., & Roche, K. W. (2016). PSD-95 stabilizes NMDA receptors by inducing the degradation of STEP₆₁. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(32). <https://doi.org/10.1073/pnas.1609702113>
- Wormuth, M., Scheringer, M., Vollenweider, M., & Hungerbühler, K. (2006a). What Are the Sources of Exposure to Eight Frequently Used Phthalic Acid Esters in Europeans? *Risk Analysis*, 26(3), 803–824. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2006.00770.x>
- Wormuth, M., Scheringer, M., Vollenweider, M., & Hungerbühler, K. (2006b). What Are the Sources of Exposure to Eight Frequently Used Phthalic Acid Esters in Europeans? *Risk Analysis*, 26(3), 803–824. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2006.00770.x>
- Wu, M., Xu, L., Teng, C., Xiao, X., Hu, W., Chen, J., & Tu, W. (2019). Involvement of oxidative stress in di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)-induced apoptosis of mouse NE-4C neural stem cells. *NeuroToxicology*, 70, 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.10.013>

- Wu, X., Liang, Y., Jing, X., Lin, D., Chen, Y., Zhou, T., Peng, S., Zheng, D., Zeng, Z., Lei, M., Huang, K., & Tao, E. (2018). Rifampicin Prevents SH-SY5Y Cells from Rotenone-Induced Apoptosis via the PI3K/Akt/GSK-3 β /CREB Signaling Pathway. *Neurochemical Research*, 43(4), 886–893. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2494-y>
- Xia, B., Zhu, Q., Zhao, Y., Ge, W., Zhao, Y., Song, Q., Zhou, Y., Shi, H., & Zhang, Y. (2018). Phthalate exposure and childhood overweight and obesity: Urinary metabolomic evidence. *Environment International*, 121, 159–168. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.09.001>
- Xie, Z., Ebinghaus, R., Temme, C., Lohmann, R., Caba, A., & Ruck, W. (2007). Occurrence and Air–Sea Exchange of Phthalates in the Arctic. *Environmental Science & Technology*, 41(13), 4555–4560. <https://doi.org/10.1021/es0630240>
- Xu, S., Zhang, H., Pao, P.-C., Lee, A., Wang, J., Suen Chan, Y., Manno III, F. A. M., Wan Chan, S., Han Cheng, S., & Chen, X. (2020). Exposure to phthalates impaired neurodevelopment through estrogenic effects and induced DNA damage in neurons. *Aquatic Toxicology*, 222, 105469. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2020.105469>
- Xu, X., Yang, Y., Wang, R., Wang, Y., Ruan, Q., & Lu, Y. (2015a). Perinatal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate affects anxiety- and depression-like behaviors in mice. *Chemosphere*, 124, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.10.056>
- Xu, X., Yang, Y., Wang, R., Wang, Y., Ruan, Q., & Lu, Y. (2015b). Perinatal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate affects anxiety- and depression-like behaviors in mice. *Chemosphere*, 124(1), 22–31. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2014.10.056>
- Xu, Y., Agrawal, S., Cook, T. J., & Knipp, G. T. (2007). Di-(2-ethylhexyl)-phthalate affects lipid profiling in fetal rat brain upon maternal exposure. *Archives of Toxicology*, 81(1), 57–62. <https://doi.org/10.1007/s00204-006-0143-8>
- Xu, Y., Agrawal, S., Cook, T. J., & Knipp, G. T. (2008a). Maternal Di-(2-ethylhexyl)-phthalate Exposure Influences Essential Fatty Acid Homeostasis in Rat Placenta. *Placenta*, 29(11), 962–969. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.08.011>
- Xu, Y., Agrawal, S., Cook, T. J., & Knipp, G. T. (2008b). Maternal Di-(2-ethylhexyl)-phthalate Exposure Influences Essential Fatty Acid Homeostasis in Rat Placenta. *Placenta*, 29(11), 962–969. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.08.011>
- Yamaguchi, S., Miura, C., Kikuchi, K., Celino, F. T., Agusa, T., Tanabe, S., & Miura, T. (2009). Zinc is an essential trace element for spermatogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(26), 10859–10864. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900602106>
- Yan, J., Bengtson, C. P., Buchthal, B., Hagenston, A. M., & Bading, H. (2020). Coupling of NMDA receptors and TRPM4 guides discovery of unconventional neuroprotectants. *Science*, 370(6513). <https://doi.org/10.1126/science.aay3302>
- Yanagida, M. (2002). Functional proteomics; current achievements. *Journal of Chromatography B*, 771(1–2), 89–106. [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(02\)00074-0](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(02)00074-0)
- Yang, D.-J., Wang, X.-L., Ismail, A., Ashman, C. J., Valori, C. F., Wang, G., Gao, S., Higginbottom, A., Ince, P. G., Azzouz, M., Xu, J., Shaw, P. J., & Ning, K. (2014). PTEN regulates AMPA receptor-mediated cell viability

- in iPS-derived motor neurons. *Cell Death & Disease*, 5(2), e1096–e1096.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2014.55>
- Ye, H., Ha, M., Yang, M., Yue, P., Xie, Z., & Liu, C. (2017). Di(2-ethylhexyl) phthalate disrupts thyroid hormone homeostasis through activating the Ras/Akt/TRHr pathway and inducing hepatic enzymes. *Scientific Reports*, 7(1), 40153. <https://doi.org/10.1038/srep40153>
- Yehia, L., Keel, E., & Eng, C. (2020). The Clinical Spectrum of *PTEN* Mutations. *Annual Review of Medicine*, 71(1), 103–116. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052218-125823>
- Yi Zhao, Yuan-Hang Chang, Hao-Ran Ren, Ming Lou, Fu-Wei Jiang, Jia-Xin Wang, Ming-Shan Chen, Shuo Liu, Yu-Sheng Shi, Hong-Mei Zhu, & Jin-Long Li. (2024). Phthalates Induce Neurotoxicity by Disrupting the Mfn2-PERK Axis-Mediated Endoplasmic ReticulumMitochondria Interaction. *ACS Chemical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c07752.s001>
- You, M., Dong, J., Fu, Y., Cong, Z., Fu, H., Wei, L., Wang, Y., Wang, Y., & Chen, J. (2018). Exposure to Di-(2-ethylhexyl) Phthalate During Perinatal Period Gender-Specifically Impairs the Dendritic Growth of Pyramidal Neurons in Rat Offspring. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00444>
- Yuan, T. L., & Cantley, L. C. (2008). PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene*, 27(41), 5497–5510. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.245>
- Zahedi Abghari, F., Moradi, Y., & Akouchekian, M. (2019). PTEN gene mutations in patients with macrocephaly and classic autism: A systematic review. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 33, 10. <https://doi.org/10.34171/mjiri.33.10>
- Zalcman, G., Federman, N., & Romano, A. (2018). CaMKII Isoforms in Learning and Memory: Localization and Function. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00445>
- Zhang, J., Yao, Y., Pan, J., Guo, X., Han, X., Zhou, J., & Meng, X. (2020). Maternal exposure to Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) activates the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in F1 and F2 generation adult mouse testis. *Experimental Cell Research*, 394(2), 112151. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112151>
- Zhang, Q., Chen, X.-Z., Huang, X., Wang, M., & Wu, J. (2019). The association between prenatal exposure to phthalates and cognition and neurobehavior of children-evidence from birth cohorts. *NeuroToxicology*, 73, 199–212. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.04.007>
- Zhang, W., Shen, X., Zhang, W., Chen, H., Xu, W., & Wei, W. (2017). Di-(2-ethylhexyl) phthalate could disrupt the insulin signaling pathway in liver of SD rats and L02 cells via PPAR γ . *Toxicology and Applied Pharmacology*, 316, 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.12.010>
- Zhang, Y., Hou, L., Guo, T., Lu, H., Zhang, X., & Xing, M. (2025). An in-depth analysis of the effects of excessive acetochlor exposure on chicken liver health. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 208, 106280. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2024.106280>
- Zhang, Y.-J., Guo, J.-L., Xue, J., Bai, C.-L., & Guo, Y. (2021). Phthalate metabolites: Characterization, toxicities, global distribution, and exposure assessment. *Environmental Pollution*, 291, 118106. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118106>

- Zheng, X., Zhang, B.-T., & Teng, Y. (2014). Distribution of phthalate acid esters in lakes of Beijing and its relationship with anthropogenic activities. *Science of The Total Environment*, 476–477, 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.111>
- Zhou, J., & Parada, L. F. (2012a). PTEN signaling in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 22(5), 873–879. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.05.004>
- Zhou, J., & Parada, L. F. (2012b). PTEN signaling in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 22(5), 873–879. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.05.004>
- Zhou, Y., & Danbolt, N. C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of Neural Transmission*, 121(8), 799–817. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1180-8>
- Zhu, Y., Hoell, P., Ahlemeyer, B., & Krieglstein, J. (2006). PTEN: A crucial mediator of mitochondria-dependent apoptosis. *Apoptosis*, 11(2), 197–207. <https://doi.org/10.1007/s10495-006-3714-5>
- Zimmerman, E., Watkins, D. J., Huerta-Montanez, G., Rosario Pabon, Z., Feric, Z., Manjourides, J., Velez-Vega, C. M., Figueroa, A., Hines, M., Martens, A., Cordero, J., Alshwabekah, A., & Meeker, J. D. (2021). Associations of gestational phthalate exposure and non-nutritive suck among infants from the Puerto Rico Testsite for Exploring Contamination Threats (PROTECT) birth cohort study. *Environment International*, 152, 106480. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106480>
- Zota, A. R., Phillips, C. A., & Mitro, S. D. (2016). Recent Fast Food Consumption and Bisphenol A and Phthalates Exposures among the U.S. Population in NHANES, 2003–2010. *Environmental Health Perspectives*, 124(10), 1521–1528. <https://doi.org/10.1289/ehp.1510803>
- Zott, B., Simon, M. M., Hong, W., Unger, F., Chen-Engerer, H.-J., Frosch, M. P., Sakmann, B., Walsh, D. M., & Konnerth, A. (2019). A vicious cycle of β amyloid-dependent neuronal hyperactivation. *Science*, 365(6453), 559–565. <https://doi.org/10.1126/science.aay0198>
- საქართველოს საკანონმდებლო მაცნე. (2018). *LAW OF GEORGIA ON ENVIRONMENTAL PROTECTION*. <https://www.matsne.gov.ge/>.