

Н.В. Яглова, В.В. Яглов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН, Москва

Эндокринные дизрапторы — новое направление исследований в эндокринологии

Эндокринные дизрапторы — экзогенные вещества антропогенного происхождения — пестициды, гербициды, полихлорированные бифенилы, бисфенол А, полибромидные дифениловые эфиры, фталаты и др. Попадая в организм, они связываются с рецепторами гормонов и оказывают гормоноподобные эффекты, а также нарушают секрецию гормонов эндокринными железами, что приводит к нарушению гормональных механизмов эндогенной регуляции метаболических процессов, репродуктивной функции и адаптивных реакций организма, способствует возникновению различных гормонально зависимых заболеваний человека и животных.

Ключевые слова: эндокринные железы, эндокринные дизрапторы.

56

Эндокринные дизрапторы — экзогенные вещества; содержатся в почве, воде, воздухе, пищевых продуктах и некоторых промышленных изделиях, которые, поступая в организм, оказывают гормоноподобные эффекты: нарушают гомеостатические механизмы регуляции эндогенными гормонами процессов жизнедеятельности живых организмов. Изучение биологического действия эндокринных дизрапторов как нового научного направления в эндокринологии началось с 1991 г., а термин «эндокринные дизрапторы» в научную литературу был введен в 1993 г. [1]. Эндокринные дизрапторы называют еще гормонально активными агентами, или эндокринными дизрапторными химикалиями/соединениями. Изучение биологических эффектов эндокринных дизрапторов у животных показало, что даже низкие уровни их воздействия оказывают сходные эффекты и у человека. Все это, естественно, стимулирует интерес исследователей к изучению механизмов действия эндокринных дизрапторов и тех последствий, которые они вызывают у животных и человека [2]. К числу эндокринных дизрапторов относят различные классы химических веществ антропогенного происхождения: пестициды (ДДТ и его метаболиты), полихлорированные бифенилы, бисфенол А, полибромидные дифениловые эфиры, фталаты и другие вещества (гормоны и наполнители растительного происхождения, содержащиеся в пищевых продуктах; различные соединения, используемые для производства пластмассовых изделий, потребительских товаров; другие про-

мышленные загрязнители окружающей среды). Известно, что некоторые эндокринные дизрапторы способны длительное время сохраняться в окружающей среде, накапливаться в клетках и тканях животных и человека, постоянно воздействуя на них и нарушая механизмы их гормональной регуляции. Считают, что они способствуют возникновению злокачественных опухолей, нейрорпсихических нарушений и других заболеваний [3]. Все это требует ответа на ряд вопросов. Какие вещества научно обоснованно могут считаться эндокринными дизрапторами? Что лежит в основе их гормоноподобного действия? Каковы последствия их биологического воздействия? Какова география содержания эндокринных дизрапторов в окружающей среде?

Механизмы действия гормонов и эндокринных дизрапторов

Согласно современным представлениям, механизмы действия гормонов опосредуются через рецепторы гормонов [4]. Стероидные и тиреоидные гормоны, а также ретиноиды свободно проникают через двойной липофильный слой плазмолеммы клетки и взаимодействуют с рецепторами, расположенными в ядре. Активированные ядерные рецепторы изменяют транскрипцию специфических генов. Это ведет к изменению уровня экспрессии белков в клетках. Растворимые же в воде гормоны, такие

N.V. Yaglova, V.V. Yaglov

Institute of human morphology of RAMS

Endocrine disruptors are a novel direction of endocrinologic scientific investigation

Endocrine disruptors are exogenous anthropogenic chemicals (pesticides, herbicides, polychlorinated biphenyls, bisphenol A, polybrominated diphenyl ethers, phthalates and others), that are able to bind hormonal receptors of endocrine and other cells in vivo and act like hormones. These substances disrupt endocrine regulation of metabolism, reproduction and adaptive reactions of organisms and promote human and animal endocrine disorders.

Key words: endocrine glands, endocrine disruptors.

как пептидные и полипептидные, катехоламины и другие нейротрансмиттеры, а также относительно гидрофобные простагландины, взаимодействуют с рецепторами, расположенными на плазмолемме клеток. После связывания гормона активированные мембранные рецепторы инициируют каскады передачи сигнала внутри клетки, что ведет к изменению активности ее ферментных ансамблей и, в конечном итоге, к изменению экспрессии генов [5]. Кроме того, известно, что рецепторы гормонов могут связываться не только с гормонами, но и с различными молекулами негормональной природы, и реагировать на них. В основе механизма действия эндокринных дизрапторов лежит их общее свойство специфически соединяться в качестве лигандов с гормональными рецепторами клеток, которые в итоге отвечают на эти сигналы гормоноподобными эффектами [2]. Иными словами, эндокринные дизрапторы в живых организмах играют роль псевдогормонов, так как вызываемые ими гормональные эффекты физиологически не обусловлены. Учитывая возможность постоянного поступления эндокринных дизрапторов с водой, воздухом, продуктами питания и кумуляции жирорастворимых эндокринных дизрапторов в клетках и тканях живых организмов, создаются условия для их длительного действия, подменяющего целенаправленное выделение собственных гормонов. Это приводит к нарушению деятельности тех или иных эндокринных желез, а следовательно, к изменению функционирования и гормонально зависимых клеток-мишеней. В настоящее время есть все основания полагать, что действие эндокринных дизрапторов не ограничивается только нарушениями гормональной регуляции функций организма. Известно, что многие нейроны центральной и периферической нервной системы наряду с медиаторами выделяют и пептидные гормоны [6, 7]. Эндокринные клетки имеются и в тимусе. Кроме того, известна взаимная связь между нейроэндокринной и иммунной системами организма. Так, гормоны влияют на иммунную систему, а цитокины — биологически активные вещества, выделяемые клетками иммунной системы, действуют на нейроэндокринные функции. Более того, иммуноциты сами выделяют некоторые гормоны — адренкортикотропный, β -эндорфин, пролактин, рилизинг-фактор для лютеинизирующего гормона, которые ранее считались продуктами секреции только пептидергических нейронов и клеток гипофиза [5]. Все сказанное свидетельствует о том, что эндокринные дизрапторы могут выступать как системные нейроэндокринные и иммунные «загрязнители», существенно нарушая течение регуляторных процессов в организме животных и человека. Таким образом, возникают стойкие нарушения не только всего комплекса гомеостатических механизмов регуляции, осуществляемой эндокринной, нервной и иммунной системами, но и систем органов, ответственных за детоксикацию эндокринных дизрапторов и их выведение из организма. Этим объясняется системная множественность и разнообразность поражений эндокринными дизрапторами жизненно важных процессов, начиная с генома клеток и кончая комплексом гормонально зависимых клеток-мишеней. Следовательно, говоря о механизмах действия эндокринных дизрапторов, можно предполагать их прямое влияние на гормональные рецепторы эндокринных клеток и не прямое — эффект, обусловленный нарушением функциональной деятельности гормонально зависимых клеток-мишеней, а также органов, ответственных за детоксикацию и выведения эндокринных дизрапторов. Однако нельзя исключить и цитотоксические эффекты химических эндокринных дизрапторов, то есть расстройство гомеостатических механизмов

регуляции фундаментальных процессов жизнедеятельности в организмах животных и человека. Вместе с тем степень нарушений функций организма может зависеть от химических и биологических свойств эндокринного дизраптора, а именно: растворимости в биологических средах, способности накапливаться в клетках и тканях, а также от характера взаимодействий эндокринного дизраптора с гормональными рецепторами, расположенными в ядре клеток или на их плазматических мембранах. Как указывалось выше, с рецепторами гормонов могут связываться не только определенные гормоны, но и различные молекулы негормональной природы. Функциональные аналоги гормонов, специфически связывающиеся с гормональными рецепторами и вызывающие такой же биологический эффект, что и природный гормон, называют агонистами. Молекулы веществ, которые связываются с рецепторами, но биологически менее активны, чем природный гормон, называют частичными агонистами. Молекулы веществ, которые связываются с рецепторами, но не вызывают нормальный гормональный ответ называют конкурентными антагонистами, так как они блокируют рецепторы и препятствуют связыванию с ними других биологически активных молекул [5]. Таким образом, эндокринными дизрапторами являются вещества, относящиеся к полным или частичным агонистам гормонов, а также антагонисты, которые, взаимодействуя с гормональными рецепторами клеток, способны нарушать механизмы регуляции жизнедеятельности живых организмов.

Биологическое действие эндокринных дизрапторов на живые организмы

Эндокринные дизрапторы способны в той или иной мере нарушать течение механизмов регуляции живых организмов, то есть их защитных биологических реакций. Биологические защитные реакции, несмотря на их многообразие, имеют общий план структурно-функциональной организации. Так, любая биологическая защитная реакция, как система регуляции, включает в себя три звена: первое — рецепторное (восприятие раздражения или информации о состоянии внешней или внутренней сред организма); второе — промежуточное (анализ полученной информации и подготовка к ответной реакции), третье — завершающее эффекторное действие [8]. Как уже говорилось, действие эндокринных дизрапторов начинается с первого звена биологической защитной реакции — гормональных рецепторов клеток. Рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов локализованы в ядре клеток, и гормональный сигнал передается с рецептора на определенные гены, вызывая целенаправленную экспрессию мРНК. Гормональные рецепторы к пептидным гормонам, гормонам-нейротрансмиттерам и относительно гидрофобным простагландинам располагаются на плазматической мембране клеток, и гормональный сигнал через цитоплазматические ферментные ансамбли в конечном итоге меняет экспрессию генов [5]. Из этого следует, что эффекты эндокринных дизрапторов могут зависеть от специфики гормональных рецепторов, специфики сигнальных путей клеток и особенностей ответа эффекторных структур организма. Иными словами, эндокринные дизрапторы затрагивают функционирование всех звеньев биологических защитных реакций живых организмов. Это и определяет биологическую стратегию исследования эндокринных дизрапторов. Ее реализация даст возможность получать сопоставимые результаты относительно биологического действия различных классов эндокринных дизрапторов, оценивать

последствия их действия и позволит разрабатывать мероприятия, в полном объеме направленные на сохранение здоровья животных и человека.

ДДТ как эндокринный дизраптор. К числу наиболее распространенных эндокринных дизрапторов, содержащихся в окружающей среде, живых организмах и продуктах питания, является пестицид дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ). ДДТ на протяжении многих лет широко использовался в качестве средства для борьбы с переносчиками возбудителей малярии, сыпного тифа и вредителями сельскохозяйственных культур при нормах расхода 0,3–2,0–11,2 кг/га. Достаточно сказать, что, согласно данным Комиссии по тарифам США [9], только в 1970 г. в промышленно развитых странах было произведено около 10146 тонн ДДТ. Считают, что в обычных условиях ДДТ в почве может сохраняться до 12 лет. Однако в процессе его естественного разложения образуются метаболиты, биологическое действие некоторых из них выше, чем самого ДДТ. Важно отметить, что при повторном введении ДДТ концентрация его метаболитов в почве может сохраняться до 20 лет [10]. Это свидетельствует о том, что потребуется еще много исследований, прежде чем можно будет определить риск возникновения поражений, вызванных ДДТ и его метаболитами при поступлении их в окружающую среду. Все это существенно затрудняет оценку биологической опасности применения ДДТ. Вместе с тем хорошо известно, что ДДТ в различных количествах содержится в водах морей и океанов, в почве; накапливается в различных продуктах растительного происхождения: картофеле, овощах, фруктах, сахарной свекле, яйцах, мясе, зерне хлебных злаков, молоке, рыбе, ягодах, сахаре, меде, растительных маслах и животных жирах. При длительном употреблении в пищу продуктов, содержащих ДДТ, инсектицид способен в разных количествах накапливаться в органах животных и человека: печени, мозге, тимусе, семенниках и, в значительной степени, в клетках жировой ткани [11]. Это обусловлено тем, что ДДТ практически нерастворим в воде, но хорошо растворим во многих органических растворителях и жирах: отсюда различия в его содержании в разных регионах, а следовательно, и в пищевых продуктах. Именно поэтому при изучении механизмов действия эндокринных дизрапторов и последствий их влияния на живые организмы важно знать географические показатели их содержания в различных регионах нашей планеты, химическую и биологическую стойкость дизрапторов, способность накапливаться в тканях и нарушать те или иные процессы жизнедеятельности живых организмов. Учитывая биологическую опасность ДДТ, в Швеции с 1970 г. запретили его использование. Затем последовали и другие страны. Однако сравнительно низкая стоимость производства ДДТ, его высокая эффективность как пестицида и средства борьбы с насекомыми — переносчиками некоторых заболеваний не дает возможности полностью отказаться от применения ДДТ. Как показали результаты использования других инсектицидов для борьбы с переносчиками малярии, ДДТ обладает более высокой эффективностью, не вызывает развития резистентности у насекомых, а себестоимость его производства значительно ниже. По официальным данным, за период, когда ДДТ не использовался в качестве средства для борьбы с малярией, смертность от этого заболевания возросла в 16 раз [2]. С 2006 г. вновь началось использование ДДТ в качестве инсектицида для борьбы с переносчиками малярии в странах Африки и Азии.

В литературе имеются данные, что ДДТ и его метаболиты, обладая свойством растворяться в жирах, способны изменять секрецию стероидных гормонов, включающих

в себя кортикостероиды (минералокортикоиды, глюкокортикоиды) и половые гормоны (эстрогены, прогестерон, андрогены). Было показано, что введение ДДТ японским перепелам вызывало увеличение массы надпочечных желез, расширение их коркового вещества. При этом размеры ядер клеток коркового и мозгового вещества не изменялись. Неизменным оставалось и содержание липидов в клетках коркового вещества надпочечников. Наблюдаемые изменения рассматривались как следствие гиперплазии адренокортикоцитов [12]. Еще раньше было показано, что ДДТ и особенно его метаболит о,п-ТДЭ (1,1'-(2,2-дихлорэтилен)-бис [4-хлорбензол]) вызывают атрофию и дегенерацию клеток пучковой и сетчатой зон коры надпочечников [13]. Считается, что эти изменения сопровождаются снижением продукции стероидных гормонов и особенно кортизола [14]. Это послужило основанием для использования ДДТ даже в качестве лекарственного препарата для лечения злокачественных опухолей коры надпочечников [14]. Показано, что о,п-ТДЭ нарушает стероидогенез в адреновой ткани радужной форели путем подавления в железистых клетках образования цАМФ [15]. Таким образом, говоря о влиянии ДДТ на стероидогенез в коре надпочечников, следует отметить способность не только подавлять его, но и вызывать гибель гормон-продуцирующих клеток. Известно, что корковое вещество надпочечников помимо минералокортикоидов и глюкокортикоидов выделяет и половые гормоны. В этой связи особый интерес представляет анализ влияния ДДТ и его метаболитов на эндокринную функцию половых желез, продуцирующих стероидные гормоны. Однако имеющиеся в литературе сведения о влиянии ДДТ и его метаболитов на стероидогенез и репродуктивную функцию неоднозначны, а в некоторых аспектах и противоречивы. В наиболее ранних работах указывается, что ДДТ вызывает эстрогеноподобные эффекты. Они проявляются в угнетении роста семенников и развития вторичных половых признаков у молодых петушков. Показано, что изменения в семенниках затрагивают не только семенные канальцы (генеративная функция), но и интерстициальную ткань (эндокринная функция) [16]. Исследования, проведенные на двух группах крыс-самцов, получавших ДДТ с пищей в дозе 50 и 100 мг/кг массы тела, показали дозозависимое снижение массы семенников и подвижности сперматозоидов в их придатках [17]. В то же время имело место уменьшение массы семенных пузырьков на фоне снижения продукции тестостерона. В сыворотке отмечено повышение концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Указанные изменения авторы склонны расценивать как результат прямого действия ДДТ на органы репродуктивной системы самцов. В других исследованиях показано, что действие ДДТ на семенники зависит не только от дозы используемого препарата, но и от видовой чувствительности животных. При введении ДДТ в дозах, оказывающих гонадотропное влияние на семенники петушков, крыс, многие из них погибли уже в первый день эксперимента [16]. А. Ottoboni показал, что репродуктивная функция у самок крыс остается нормальной при скармливании им ДДТ в концентрации 10 мг/кг в день в двух поколениях, а при концентрации ДДТ 20 мг/кг имеет место значительное увеличение репродуктивного периода [18]. Эти данные дают основание полагать, что ДДТ не только стимулирует эстрогенную функцию яичников и коры надпочечников, но и пролонгирует ее. Существует мнение, что эстрогеноподобное действие эндокринных дизрапторов может быть связано с усилением активности фермента ароматазы, превращающей андрогены в эстрогены [19, 20], но этот возможный механизм действия ДДТ не изучен. Что

касается репродуктивной функции, регулируемой половыми стероидными гормонами, то однозначного заключения относительно влияния на нее ДДТ сделать нельзя. Можно лишь предполагать, что существуют дозозависимые, видовые и возрастные особенности чувствительности эндокринных клеток-продуцентов половых гормонов к ДДТ и его метаболитам. Возможно, что сложность сопоставления данных о влиянии ДДТ на стероидогенез в естественных условиях и в эксперименте связана с дополнительными эффектами других универсальных поллютантов, не являющихся эндокринными дизрапторами. К таким соединениям относятся, например, нитраты. Нитраты и продукты их превращения влияют на процессы стероидогенеза в митохондриях, изменяя активность ферментов, содержащих цитохром P450 [21]. Все это требует более тщательного комплексного изучения влияния ДДТ и его метаболитов на регуляторные процессы живых организмов различных таксономических групп беспозвоночных и позвоночных животных.

Существуют данные и о влиянии ДДТ на функциональную деятельность щитовидной железы, гормональные рецепторы которой так же, как и для стероидных гормонов, имеют ядерную локализацию. Показано, что скормливание сублетального количества р,р-DDT голубям вызывало увеличение массы щитовидной железы и снижало содержание коллоида в ее фолликулах. Это может проявляться как гиперфункцией, так и гипофункцией щитовидной железы и снижением массы откладываемых яиц [22]. Полагают, что в основе повреждающего действия ДДТ на секрецию тиреоидных гормонов лежит блокада кальциевых каналов фолликулярных тироцитов [23].

Помимо ДДТ, дизрапторные эффекты на железы внутренней секреции оказывают и другие химические соединения. К их числу относят диоксины, полихлорированные бифенилы [24], бисфенол А, полибромидные дифениловые эфиры, фталаты, акриламиды [25] и др.

Диоксины — широко распространенные, высокотоксичные и устойчивые загрязнители окружающей среды. Диоксины образуются в процессе производства гербицидов хлорфенольного ряда. Они образуются так же, как примеси, в результате различных химических реакций при высоких температурах сгорания веществ, содержащих хлор, сжигания отходов производства и мусора, содержащего поливинилхлорид и другие полимеры. Другим источником поступления диоксина является процесс отбеливания целлюлозной пульпы в целлюлозно-бумажной промышленности. В организм человека и животных 90% диоксинов поступают с водой и пищей через желудочно-кишечный тракт и 10% — с воздухом и пылью через легкие и кожу. Диоксины практически нерастворимы в воде. Они накапливаются в жировой ткани, медленно разлагаются и выводятся из организма (период полувыведения из организма человека составляет до 30 лет). Высокая токсичность диоксинов обусловлена их способностью соединяться с рецепторами клеток, в том числе и эндокринных. Диоксины нарушают процессы деления и дифференцировки клеток, изменяют функционирование эндокринных клеток. Они замедляют половое созревание и нередко приводят к женскому и мужскому бесплодию. Диоксины подавляют иммунитет, провоцируют развитие онкологических заболеваний, приводя к состоянию так называемого «химического СПИДа». Среди диоксинов наиболее токсичным является 2,3,7,8-тетра-хлор-бензо-р-диоксин. Его введение беременным крысам вызывало не только нарушение функционирования плаценты, молочных желез, но сопровождалось увеличением массы щитовидной железы, снижением секреции тироксина и повы-

шением секреции тиреотропного гормона (ТТГ) [26, 27]. Стойкое снижение концентрации тиреоидных гормонов и повышение ТТГ обнаружено у ветеранов вьетнамской войны, применявших большие количества диоксинсодержащих химикатов в качестве дефолиантов [28].

Полихлорированные бифенилы (ПХБ) — класс химических веществ, используемых в производстве хладагентов, смазочных материалов, бензола при его сгорании в присутствии хлора и побочных продуктов очистки бензина. ПХБ при контакте с кожей вызывают акне, называемые хлоракне. Длительное воздействие ПХБ увеличивает риск возникновения рака кожи, печени и опухолей мозга [29, 30]. ПХБ — эндокринные дизрапторы. Они нарушают функциональную деятельность щитовидной железы, снижая продукцию тиреоидных гормонов, печени и процессы обмена веществ, наиболее выраженные в пренатальном периоде развития особи с последующим развитием детского ожирения и риском возникновения сахарного диабета [31, 32]. Воздействие ПХБ в пренатальном периоде развития организма приводит к нарушениям половой дифференцировки гипоталамуса [33]. Однако механизмы эндокринных нарушений остаются еще малоизученными.

Бисфенол А входит в состав пластмасс, используемых для производства тары для пищевых продуктов, в том числе детского питания и стоматологических материалов. Бисфенол А является одним из наиболее изученных химических эндокринных дизрапторов в плане отдаленных последствий его биологического действия. В экспериментах на лабораторных животных показано, что низкие дозы бисфенола А приводят к развитию сахарного диабета, рака молочной и предстательной желез, нарушению сперматогенеза, фертильности, ускоренному половому созреванию, возникновению неврологических расстройств, сопутствуют развитию синдрома поликистозных яичников [34]. Однако механизмы нарушения эндокринных функций остаются малоизученными.

Полибромидные дифениловые эфиры (ПБДЭ) — класс химических соединений, добавляемых в пластмассы для снижения температур горения при производстве корпусов телевизоров, компьютеров, электронных приборов, напольных покрытий, синтетических постельных принадлежностей и других текстильных изделий. Биологическая опасность ПБДЭ связана с тем, что они структурно близки к полихлорированным бифенилам и оказывают нейротоксический эффект, вплоть до снижения интеллекта и обучаемости [35, 36]. ПБДЭ как эндокринные дизрапторы нарушают функционирование щитовидной железы и ферментов, участвующих в метаболизме тиреоидных гормонов [37, 38]. Имеются данные об изменении, в том числе и морфологических, в репродуктивной системе самок при воздействии ПБДЭ в пренатальном и раннем постнатальном периодах [39].

Фталаты обнаружены в некоторых мягких игрушках, медицинских изделиях (пластмассовые трубки, катетеры, емкости для хранения крови), напольных покрытиях, косметике и освежителях воздуха. Фталаты как эндокринные дизрапторы могут способствовать возникновению врожденных дефектов органов мужской половой системы [40]. В научной литературе неоднократно появлялись данные об анатомических изменениях у плодов мужского пола, чьи матери во время беременности подвергались воздействию фталатов. Отмечалось уменьшение аногенитального расстояния, размеров наружных половых органов, часто наблюдался крипторхизм [41, 42]. Однако механизмы нарушения функциональной деятельности желез внутренней секреции под влиянием фталатов остаются еще недостаточно исследованными.

Акриламиды — класс соединений, имеющий широкое применение в различных отраслях промышленности. Они используются в текстильной промышленности, при производстве резин, в качестве флокулянтов при очистке сточных вод и др. Для человека основным источником поступления акриламидов в организм являются пищевые продукты, богатые углеводами. Акриламиды способны самостоятельно образовываться в пищевых продуктах при их термической обработке. Акриламидные полимеры содержат в своем составе и мономеры, оказывающие нейротоксическое действие [43]. Экспериментальные исследования длительного воздействия акриламидов показали, что они обладают канцерогенным и тератогенным действием [44, 45].

Подводя итог рассмотрению влияния эндокринных дизрапторов на функционирование эндокринных желез, следует отметить, что дизрапторы широко распространены и длительно сохраняются в окружающей среде, поступают из воды и почвы в растительные продукты, а с ними в организмы животных и человека. Жирорастворимые эндокринные дизрапторы (ДДТ и его метаболиты, диоксины) являются постоянно действующими, способны накапливаться в тканях, особенно в жировой, и оказывают действие не только на гормональный статус организма животного и человека, но и на другие его системы — репродуктивную, нервную, иммунную и др. Современные литературные данные о дизрапторных свойствах химических веществ в полной мере не дают ответа о влиянии на гомеостатические механизмы регуляции жизнедеятельности и отдаленных последствиях на организмы животных и человека. Нельзя признать научно обоснованным подход к изучению биологического действия эндокринных дизрапторов без наблюдения за последовательным системным их влиянием на эндокринные железы. Известно, что большинство эндокринных дизрапторов поступает в живые организмы с пищей и вдыхаемым воздухом, проходя через эпителиальные ткани, выстилающие слизистые оболочки пищеварительного канала и воздухоносных путей. Эпителий в своем составе содержит большую часть эндокринных клеток живых организмов, которые получили название диффузной эндокринной системы (ДЭС). Ее клетки, с одной стороны, играют роль хеморецепторов, воспринимающих информацию о химическом составе, поступающих из внешней среды и выделяемых метаболитов за пределы внутренней среды (внешний обмен организмов), с другой — реагируют на полученную инфор-

мацию выделением гормонов для включения барьерной функции эпителиальных тканей и специфических функций организма по утилизации поступивших веществ. В этом отношении диффузная эндокринная система играет роль системы первичного реагирования, оповещения и защиты организма [46]. Получив соответствующую информацию, клетки ДЭС реагируют выделением соответствующих гормонов для реализации защитных реакций и специфических функций организма (пищеварение, всасывание, газообмен и др.). Проведенные в этом плане исследования показали высокую реактивность клеток ДЭС в ответ на введение ксенобиотика. Так, однократное введение в пищеварительный канал гербицида — 3,6-дихлорпиколиновой кислоты — интактным крысам вызывало реакцию клеток ДЭС, направленную, с одной стороны, на усиление барьерной функции эпителия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а с другой — на снижение всасывания ксенобиотика и снижение метаболической активности тканей и торможения пищеварительных функций [47, 48]. Однако степень эффективности защитных реакций, запускаемых гормонами ДЭС, фактически не изучена. Вместе с тем знание роли клеток ДЭС в их реализации защитных реакций исключительно важно не только для понимания общих закономерностей их развития в ответ на поступление эндокринных дизрапторов, но и для оценки их влияния на органы пищеварения и дыхания, которые первыми подвергаются их воздействию. Все сказанное, свидетельствует о том, что изучение механизмов действия эндокринных дизрапторов должно носить методологически обоснованный системный характер, что позволит понять не только динамику их развития, но и тех последствий, которые они оказывают на различные регуляторные системы, а также на состояние здоровья человека и животных в целом. Это подчеркивает актуальность исследования проблемы эндокринных дизрапторов не только для эндокринологии, но и для других медико-биологических наук с целью сохранения здоровья живых организмов, обитающих на нашей планете.

Учитывая сложившееся мнение, что эндокринные дизрапторы являются агонистами и антагонистами естественных гормонов, особую актуальность приобретают исследования химических взаимодействий дизрапторов различных химических классов и суммарного эффекта, оказываемого ими и их метаболитами на все звенья регулирующих и интегрирующих систем позвоночных — животных и человека.

REFERENCES

- Colborn T., von Saal F.S., Soto A.M. Development effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ. Health Perspect.* 1993; 101 (5): 378–384.
- Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.-P., Giudice L. et al. Endocrine-disrupting chemicals: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews.* 2009; 30 (4): 293–342.
- Beard J. DDT and human health. *Sci. Total Environ.* 2006; 355 (1–3): 78–89.
- Molekuliarnaia e'ndokrinologiya. Fundamental'ny'e issledovaniia i ikh otrazhenie v klinike / per. s angl. pod red. B.D. Vai'ntrauba. M.: *Meditsina.* 2003. 496 s.
- Fiziologiya e'ndokrinnoi' sistemy' / per. s angl. pod red. Dzh. Griffina, S. Okhedy'. M.: Binom. Laboratoriia znaniy'. 2010. 496 s.
- Zetler G. The peptidergic neuron — a working hypothesis. *Biochem. Pharmacol.* 1978; 25: 1817–1818.
- Pollak Dzh.M., Blum S.R. Peptidergicheskaia innervatsiia zheludochno-qishechnogo traqta. V qn.: Zheludochno-kishechny'e gormony' i patologiya pishchevaritel'noi' sistemy' / per. s angl. pod red. M. Grossmana i dr. M.: *Meditsina.* 1981; 31–53.
- Iaglov V.V., Iaglova N.V. Osnovy' tsitologii, e'mbriologii i obshchei' gistologii. M.: Izdatel'stvo «Koloss». 2008. 276.
- Hayes W.J. Jr. Toxicology of pesticides. *Baltimore: Williams & Wilkins Co.* 1975. 580 p.
- Thomas J., Ou L.T., All-Agely A. DDE remediation and degradation. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 2008; 194: 55–69.
- Tebourbi O., Driss M.R., Sakle M., Rhouma K.B. Metabolism of DDT in different tissues of young rats. *J. Environ. Sci. Health.* 2006; 41 (2): 167–176.
- Biessmann A., von Faber H. Effects of DDT and its metabolites on the adrenal gland of Japanese quail. *Environmental Pollution. Series A. Ecological Biological.* 1981; 25: 99–104.
- Nelson A.A., Woodard G. Adrenal cortical atrophy and liver damage produced in dogs by feeding 2,2-bis-(parachlorophenyl)-1,1-dichloroethane (DDD). *Fed. Proc.* 1948; 7: 277.

14. Gigienicheskie kriterii sostoiianiia okruzhaiushchei' srede'. DDT i ego proizvodny'e. Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia. ZHeneva. 1982. 216.
15. Lacroix M., Hontela A. The organochlorine o,p-DDD disrupts the adrenal steroidogenic signaling pathway in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003; 190 (3): 197–205.
16. Burlington H., Linderman V.F. Effect of DDT in testis and secondary sex characteristics of white leghorn cockerels. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 1950; 74: 48–51.
17. Rhouma K.B., Tebourbi O., Krichah R., Sakly M. Reproductive toxicity of DDT in adult male rats. *Human Experimental Toxicology.* 2001. P. 393–397.
18. Ottoboni A. Effect of DDT on the reproductive lifespan in the female rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1972; 22: 497–502.
19. Sanderson T., van den Berg M. Interaction of xenobiotics with the steroid hormone biosynthesis pathway. *Pure Appl. Chem.* 2003; 75: 1957–1971.
20. Guillette L. Jr. Endocrine disrupting chemicals — beyond the dogma. *Environ. Health. Perspect.* 2006; 114 (Suppl. 1): 9–12.
21. Danielson P. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution, and drug metabolism in humans. *Curr. Drug Metab.* 2002; 3: 561–597.
22. Jefferies D.J., French M.C. Avian thyroid: effect of p p-DDT on size and activity. *Science.* 1969; 166: 1278–80.
23. Capen C.C. Mechanisms of chemical injury of thyroid gland. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1994; 387: 173–191.
24. Boas M., Feldt-Rasmussen U., Skakkebaek N.E., Main K.M. Environmental chemicals and thyroid function. *European Journal of Endocrinology.* 2006; 154: 599–611.
25. Khan M.A., Davis C.A., Foley G.L. et al. Changes in thyroid gland morphology after acute acrylamide exposure. *Toxicologic Sciences.* 1999; 47: 151–157.
26. Kakeyama M., Tohyama C. Developmental neurotoxicity of dioxin and its related compounds. *Industrial Health.* 2003; 41: 215–230.
27. Nishimura N., Yonemoto J., Tohyama C. Immunohistochemical localization of thyroid stimulating hormone induced by a low oral dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in female Sprague-Dowley rats. *Toxicology.* 2002; 171: 133–142.
28. Pavuk M., Schecter A., Akhtar F., Michalek J. Serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin levels and thyroid function in air force veterans of the Vietnam war. *Annals Epidemiology.* 2003; 13: 335–343.
29. Loomis D., Browning S., Schenck A. et al. Cancer mortality among electric utility workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Occup. Environ. Med.* 1997; 54 (10): 720–728.
30. Sinks T., Steele G., Smith A. et al. Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Am. J. Epidemiol.* 1992; 136 (4): 389–98.
31. Kodavanti P. Neurotoxicity of persistent organic pollutants: possible modes of action and further consideration. *Dose Response.* 2006; 3 (3): 273–305.
32. Mullerova D., Kopecky J., Matejkova D. et al. Negative association between plasma levels of adiponectin and polychlorinated biphenyl 153 in obese women under non-energy restrictive regime. *Int. J. Obes. (Lond).* 2008; 32 (12): 1875–1878.
33. Dickerson S., Cunningham S., Patisaul H. et al. Endocrine disruption of brain sexual differentiation by developmental PCB exposure. *Endocrinology.* 2011; 152 (2): 581–594.
34. Kandaraki E., Chatzigeorgiou A., Livadas S. et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *Endocrinology.* 2011; 152: 742–743.
35. Costa L.G., Giordano G. Developmental neurotoxicity of polychlorinated diphenyl ether (PDBE) flame retardants. *Neurotoxicology.* 2007; 28 (6): 1047–67.
36. Viberg H., Johansson N., Fredriksson A. et al. Neonatal exposure to higher brominated diphenylethers, hepta-, octa- and nonabromodiphenyl ether impairs spontaneous behavior and learning and memory functions of adult mice. *Toxicol. Sci.* 2006; 92 (1): 211–218.
37. Lema S., Dickey J., Schultz I., Swanson P. Dietary Exposure to 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (PBDE-47) alters thyroid status and thyroid hormone-regulated gene transcription in the pituitary and brain. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116 (12): 1694–1699.
38. Szabo D., Richardson V., Ross D. et al. Effects of perinatal PDBE exposure on hepatic phase I, phase II, phase III, and deiodinase I gene expression involved in thyroid hormone metabolism in rat male pups. *Toxicol. Sci.* 2009; 107 (1): 27–39.
39. Talsness C., Shakibaei M., Kuriyama S. et al. Ultrastructural changes observed in rat ovaries following in utero and lactational exposure to low doses of polybrominated flame retardant. *Toxicol. Lett.* 2005; 157 (3): 189–202.
40. Fisher J. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction.* 2004; 127 (3): 305–15.
41. Swan S., Main K., Liu F. et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect.* 2005; 113 (8): 1056–1061.
42. McEwen G., Renner G. Validity of anogenital distance as a marker of in utero phthalate exposure. *Environ Health Perspect.* 2006; 114 (1): 19–20.
43. Crofton K., Padilla S., Tilson H. et al. The impact of dose rate on the neurotoxicity of acrylamide: the interaction of administered dose, target-tissue concentrations, tissue damage, and functional effects. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1996; 139: 163–176.
44. Dearfield K., Abernathy C., Ottley M. et al. Acrylamide: its metabolism, developmental and reproductive effects, genotoxicity, and carcinogenicity. *Mutat. Res.* 1988; 195: 45–77.
45. Friedman M., Dulac H., Stedham M. A life-time oncogenicity study in rats with acrylamide. *Fund. Appl. Toxicol.* 1995; 27: 95–105.
46. Iaglov V.V. Aktual'ny'e problemy' biologii diffuznoi' e'ndokrinoi' sistemy'. Arkh. anatomii, gistologii i e'mbriologii. 1989; *KHSVI* (1): 14–29.
47. Ptashekas Yu.R. Morfologicheskoe issledovanie endokrinnogo apparata zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki intaktnykh krysi i pri deystvii 3,6-dikhlorpikolinovoy kisloty. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva. 1987. 16 s.
48. Iaglov V.V., Ptashekas Iu.R. Reaktsiia e'ndokrinn'ykh cletok zheludochno-kishechnogo trakta v otvet na vozdeistvie 3,6-dikhlorpikolinovoi' kisloty'. *Biull. e'ksp. biol. i med.* 1989; 6: 758–761.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Яглова Наталья Валентиновна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН

Адрес: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Тел./факс: (499) 120-80-65, моб. (910) 404-21-01

E-mail: yaglova@mail.ru

Яглов Валентин Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией развития эндокринной системы ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН

Адрес: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Тел./факс: (499) 120-80-65