

РЕПРОДУКТИВНЫЕ МИШЕНИ ЭНДОКРИННЫХ ДИЗРАПТОРОВ



А.Г. РЕЗНИКОВ

д. мед. н., профессор, академик
НАМН Украины, член-корр.
НАН Украины, заведующий
отделом эндокринологии
репродукции и адаптации,
Институт эндокринологии
и обмена веществ
им. В.П. Комиссаренко
НАМН Украины

ВВЕДЕНИЕ

Снижение фертильного потенциала населения нашей планеты отмечают многие авторы [1–4]. Одной из наиболее частых причин этого является нарушение гормональной регуляции репродукции, обусловленное поллютантами окружающей среды, в первую очередь промышленного происхождения. Особую озабоченность вызывают факты доказанного влияния их на мать, плод и развивающийся детский организм.

Выяснилось, что наиболее уязвимой к патогенному влиянию поллютантов является репродуктивная система организма, которая рассматривается как анатомический субстрат для воспроизводства вида. Многочисленные подтверждения этому были представлены в мае 2013 г. на прошедшей в Копенгагене международной конференции по эндокринным дизрапторам (ЭД), организованной Обществом репродукции и фертильности.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Способностью нарушать функционирование эндокринной системы обладает огромное количество экзогенных факторов физической, химической, психической природы [5]. К ним относятся ионизирующая радиация, лекарственные, алиментарные и геохимические факторы (например дефицит поступления йода в организм), термическое воздействие на половые железы, психосоциальный стресс и др. Однако название «эндокринные дизрапторы» традиционно закрепилось за обширной группой чужеродных для организма веществ техногенного, бытового, природного, медицинского происхождения, которым свойственна гормоноподобная или антигормональная активность [6]. В их числе побочные продукты смазочных материалов и другие углеводороды (полихлорированные, полибромированные фенольные производные, диоксины, акриламиды), гербициды, пестициды (ДДТ), тяжелые металлы, фитоэстрогены, стимуляторы роста животных и растений, лекарственные средства (анаболические стероиды, нестероидные противовоспалительные средства, диэтилстилбестрол) и другие. К распространенным ЭД относятся, в частности, бисфеноловые полихлориды – отвердители пластмасс и фталаты – пластификаторы, придающие эластичность полимерам. Многие ЭД проявляют эстрогеноподобную активность, их называют ксеноэстрогенами.

Критическим периодом в истории человечества, когда патогенное влияние ЭД на здоровье приобрело реальную значимость, можно считать начало индустриализации и интенсивного ведения сельского хозяйства. С каждым годом это влияние усиливается вследствие глобального загрязнения окружающей среды, роста промышленности и использования материалов на основе тяжелых металлов, удобрений, пестицидов, гербицидов, новых химических веществ и материалов, применяемых в производстве продуктов питания, товаров широкого потребления, в медицине. Оно сказывается на нескольких поколениях благодаря эпигенетическим нарушениям в геноме половых клеток. Например, выяснилось, что у внуков женщин, получавших диэтилстилбестрол с целью предотвращения прерывания беременности, гипоспадия встречалась достоверно чаще, чем в обычной популяции [7]. Некоторые ЭД, например ДДТ и полихлорированные бисфенилы, десятилетиями сохраняются в организме вследствие накопления в жировой ткани, печени и весьма медленной деградации.

В последние годы «армия» ЭД пополнилась наноматериалами, созданными на основе металлов, углерода, полимеров. Среди прочих патогенных эффектов установлена их опасность в отношении репродуктивной системы [8].

Пути попадания ЭД в организм человека и животных весьма многообразны. Они передаются из почвы и воды по пищевой цепи, попадают с вдыхаемым воздухом, контактным трансдермальным путем – через одежду, товары бытовой химии, промышленные и сельскохозяйственные материалы. Например, анализы питьевой воды в регионах США, где суммарно проживают 28 миллионов человек, показало присутствие в ней как минимум 11 лекарственных веществ, в том числе эстрогена, атенолола и др. [9].

Патогенное влияние ЭД реализуется на различных уровнях структурной и функциональной организации эндокринной системы. Многоуровневая иерархия этой организации включает нейроэндокринную, гормональную и метаболическую регуляцию синтеза, секреции и метаболизма гормонов, их взаимодействие с транспортными белками крови, систему рецепторов гормонов и передачи их сигналов биохимическим, электрофизиологическим и ге-

нетическим механизмам клеток-мишеней. В патогенезе эндокринных и репродуктивных нарушений, вызываемых ЭД, большое значение имеет их вмешательство в фундаментальные биохимические процессы, обеспечивающие базовые функции клетки. В частности, нарушается нормальное соотношение окислительных и антиокислительных реакций, возникает так называемый оксидативный стресс, сопровождаемый генерацией свободных радикалов и повреждением клеточных мембран и органелл [10, 11]. Таков, например, один из механизмов расстройств метаболизма в тканях семенников и снижения фертильности спермы, индуцированных экологическими факторами [12]. Некоторые ЭД (например дихлордифенилдихлорэтан, соли кадмия) вызывают не только функциональные, но и органические изменения в железах внутренней секреции [13]. С загрязнением среды обитания человека ЭД, особенно в индустриальных странах, связывают увеличение частоты рака яичек.

Особенное внимание в изучении вопроса о механизмах патогенного влияния ЭД уделяется гормональным рецепторам. Доказано взаимодействие многих ЭД с мембранными, ядерными и цитоплазматическими рецепторами эстрогенов, андрогенов, прогестерона, в результате чего нарушаются сигнальные внутриклеточные механизмы и функционирование генома [14, 15]. Конечный эффект носит антагонистический либо агонистический характер по отношению к природному гормональному лиганду.

Большое значение имеет нарушение под влиянием ЭД биосинтеза и метаболизма половых гормонов. Например, некоторые ЭД ингибируют активность ароматазы стероидов, которая является лимитирующим ферментом в образовании эстрогенов из андрогенов (в первую очередь – эстрадиола из тестостерона). Действие ЭД на синтез половых гормонов в гонадах может быть как прямым, так и опосредованным ингибированием секреции гипофизарных гонадотропинов.

Одним из существенных механизмов действия ЭД на плод является нарушение кровообращения в плодо-плацентарной системе и защитной функции гисто-гематических барьеров. В частности, ряд ЭД повреждают гемато-тестикулярный барьер, что, помимо облегчения их прямого патогенного действия, может явиться причиной развития аутоиммунного орхита.

Интересной особенностью патогенного влияния ЭД является отсутствие прямой зависимости величины эффекта от дозы. Нередко малые или очень малые дозы (концентрации) действуют более разрушительным образом,

нежели большие, вследствие чего крайне трудно или даже невозможно установить пороговые токсические дозы ЭД. Особенно мало предсказуемым является эффект комбинации ЭД. В одних случаях обнаруживается взаимопотенцирующий эффект, в других – его ослабление вследствие антагонизма индивидуальных ЭД [16].

Следует иметь в виду, что эндокринная система в настоящее время рассматривается как звено единой нейроиммуноэндокринной регуляции функций организма. Поэтому нарушение гормонального гомеостаза неизбежно отражается на функционировании нервной и иммунной систем, что обуславливает полипатогенетический характер патологии, вызываемой ЭД.

БЕРЕМЕННОСТЬ И РАЗВИТИЕ ПЛОДА

Анализ десяти про- и ретроспективных исследований с верифицированным сроком беременности, во время которой женщина подвергалась воздействию ЭД, и с количественной характеристикой доз индивидуальных ЭД (тяжелые металлы, диоксин, полихлорированные и полибромированные бисфенилы, ДДТ и его токсичный метаболит ДДЕ и др.) привел к выводу о снижении фертильности супружеских пар [17].

Убедительно аргументировано эмбрио- и фетотоксическое влияние фталатов, в частности, на развитие репродуктивного тракта плода мужского пола. Фталаты широко используются в качестве пластификаторов, придавая эластичность полимерным материалам широкого назначения, и часто обнаруживаются в крови и моче беременных, в кордовой крови и т. д. Их феминизирующий эффект обусловлен торможением синтеза тестостерона в семенниках плода и нарушением гистоархитектурной организации клеток Лейдига. Однако у человека и разных видов животных вызываемый фталатами синдром тестикулярной дисгенезии (нарушение сперматогенеза, крипторхизм, гипоспадия в разных сочетаниях и разной степени выраженности, повышенный риск рака яичек) проявляется не всегда однотипно и не обязательно обусловлен дефицитом андрогенов. Его причиной может быть повышение уровня эстрадиола в крови плодов мужского пола и/или нарушения тестикулярного протеома, что продемонстрировано в экспериментах на крысах [18].

Установлена связь между присутствием в организме беременной и плода пестицидов на северо-востоке Бразилии, где они интенсивно используются, и высокой частотой микропениса и других мальформаций (крипторхизм, гипоспадия) наружных половых органов мальчиков [19].



Доказано, что наиболее уязвимой к патогенному влиянию поллютантов окружающей среды, в первую очередь промышленного происхождения, является репродуктивная система организма как женского, так и мужского

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

В результате введения беременным крысам полихлорированных бисфенолов, обладающих, как известно, эстрогеноподобными свойствами, у взрослого потомства женского пола выявлено удлинение эстральных циклов и морфологические изменения в преоптической и медиобазальной областях гипоталамуса, регулирующих половое поведение, гормональный гомеостазис и половую цикличность [20]. У новорожденных обоих полов пренатальная экспозиция бисфенола А нарушала экспрессию эстрогеновых рецепторов субтипов α и β в медиобазальном гипоталамусе и амигдале, то есть в областях мозга, причастных к нейроэндокринной регуляции репродуктивных функций [21]. В связи с тем, что многие ЭД (в том числе, бисфенол А, метоксихлор, винклозолин) проникают через гематоэнцефалический барьер плода, они модифицируют программу половой дифференциации поведения и других гормонозависимых функций мозга. Кроме того, они повреждают синтез и секрецию люлибирина и ксиспептинов – ключевых стимуляторов системы гипоталамус-гипофиз-гонады, что в дальнейшем приводит к задержке полового созревания и другой репродуктивной патологии.

Как указывалось выше, к ЭД относятся и многие лекарственные средства. Результаты наших многолетних экспериментальных исследований в области функциональной тератологии указывают на возникновение отдаленных нарушений нейроэндокринной регуляции полового поведения, репродукции, адаптации, стресс-реактивности у взрослого потомства обоих полов под влиянием внутриутробной экспозиции плода к введенным в материнский организм препаратам опиоидов, блокаторов кальциевых каналов, кортикостероидов и др. [22]. Эти нарушения возникают вследствие эпигенетического перепрограммирования индивидуального развития [23] и укладываются в общую концепцию Баркера о внутриутробной детерминации болезней взрослых («developmental origin of adult disease») [24].

Одним из агентов, представляющих опасность для матери и внутриутробного плода, является парацетамол (ацетаминофен). Он легко преодолевает плацентарный барьер и попадает в системную циркуляцию плода. Источником парацетамола служит не только сам лекарственный препарат, но и мясо птиц и свиней, в технологии производства которого разрешено использование парацетамола. Кроме того, парацетамол является главным метаболитом анилина, широко применяемым при производстве тканей, косметических товаров, резиновых изделий и др. Поэтому не удивительно, что парацетамол обнаруживают в моче многих людей, не принимавших этот анальгетик. Установлена связь между приемом парацетамола, особенно во втором триместре беременности, и нарушением развития плода [25].

В обзорной статье Modick et al. [26] приводятся данные об экспериментальных и клинических исследованиях касательно влияния парацетамола на формирование репродуктивной системы плода. В семенниках снижается синтез тестостерона, достоверно повышается риск крипторхизма. Изучение возможных механизмов данного эффекта на органотипических культурах яичек и культурах клеток Лейдига из яичек взрослых мужчин и новорожденных позволило предположить, что это может быть связано с ингибированием продукции инсулиноподобного фактора

роста 3 и простагландинов (из-за угнетения активности циклооксигеназы).

К числу распространенных ЭД относятся фитоэстрогены [27]. В зависимости от химического строения, дозы и продолжительности воздействия они могут проявлять свойства антагонистов, агонистов или модуляторов эстрогеновых рецепторов в тканях-мишенях. Различают две основные группы фитоэстрогенов – изофлавоноиды (гетероциклические фенолы) и лигнаны (бисфенолы). Фитоэстрогенами богаты соевые бобы, листья красного клевера, чечевица, финики, семена подсолнечника, черный виноград.

Согласно экспериментальным данным [28], малые дозы фитоэстрогенов при скормливании содержащих их продуктов беременным крысам и в последующем новорожденным самцам уменьшает размеры семенников и уровень тестостерона в крови, а большие дозы – повышают уровень тестостерона.

Описан синдром фетальной эстрогенизации у плодов мышей при содержании их матерей во время беременности на рационе с низким содержанием фитоэстрогенов [29]. У самок синдром проявлялся достоверным повышением уровня эстрадиола в крови, преждевременным половым созреванием, гиперчувствительностью матки к эстрадиолу, у самцов – сниженной массой семенников, их придатков и семенных пузырьков с одновременным увеличением массы предстательной железы. В ряде других исследований, проведенных на лабораторных животных, наблюдалось развитие гипоплазии эндометрия, рака матки и грудных желез у значительной части потомства после введения генистеина их матерям. Эмбриотоксическое действие у мышей проявляет куместрол, к тому же у выживших плодов снижается плодовитость.

Наконец нельзя обойти вниманием такие распространенные ЭД, как продукты курения табака. Как у беременных, так и небеременных женщин курение ассоциируется с нарушением стероидогенеза, а у беременных еще и с нарушением программирования развития плода [30].

Растет число экспериментальных и клинических доказательств тому, что результатом воздействия пестицидов, пластмасс и других ЭД на развивающийся плод может быть эндометриоз, синдром овариальной дисгенезии. В будущем он проявляется разнообразными формами патологии – нарушением менструального цикла, поликистозом или преждевременным истощением яичников, бесплодием и др.

Влияние ЭД на развитие эмбриона и плода следует рассматривать в контексте современных знаний о стволовых клетках. Этот вопрос детально анализируется в обзоре [31] с учетом механизмов их дифференциации, роли конкретных промоторов, маркеров, факторов транскрипции, клеточного деления, апоптоза и т. д. применительно к основным органам и системам организма. Например, октилфенол и нонилфенол уменьшают экспрессию транскрипционных факторов Oct4 и Nanog в эмбриональных стволовых клетках, снижая тем самым их плюрипотентность, то есть способность в дальнейшем трансформироваться в клетки любых органов и тканей. Эти же ЭД вызывают фрагментацию ДНК через Fas-Fas-лигандное взаимодействие и активацию проапоптозных ферментов каспазы-3 и каспазы-8.

На более поздней стадии дифференциации плюрипотентные эмбриональные стволовые клетки яичек превращаются в прогерминаторные. К ним относятся и герминативные клетки яичек, занимающие нишу в пределах локализации клеток Сертоли, клеток Лейдига и миоидных перитубулярных клеток. Они служат источником непрерывного пополнения пула этих клеток путем дальнейшей дифференциации и специализации под влиянием многочисленных промотирующих (коммитирующих) факторов, продуцируемых перечисленными клетками – гормонов, факторов роста. Многие ЭД нарушают этот процесс, закладывая основы будущего бесплодия.

МУЖСКАЯ РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

Судя по накопленным к настоящему времени экспериментальным, клиническим, токсикологическим, гигиеническим и эпидемиологическим данным, репродуктивная система мужского организма в большей мере, чем женского, подвержена патогенному влиянию ЭД.

В связи с политропностью действия ЭД практически на все железы внутренней секреции и на механизмы реализации биологических эффектов гормонов (рецепторы, ферменты, сигнальную трансдукцию, геном) они нарушают сомато-половое развитие мальчиков. Многие пестициды, гербициды и инсектициды «подозреваются» в качестве виновных, а в отношении некоторых имеются достаточно убедительные экспериментальные [32] и эпидемиологические данные [33].

Одним из главных факторов, определяющих репродуктивный потенциал индивида и всей популяции, является качество спермы. Результаты наблюдений нескольких последних десятилетий крайне неутешительны [34, 35]. Вследствие постепенного уменьшения концентрации сперматозоидов в среднем на один процент в год, за полстолетия она сократилась вдвое. Связь данного процесса с загрязнением окружающей среды веществами, относящимися к ЭД, очевидна, потому что его отрицательная динамика в разных странах коррелирует со степенью экологической опасности [17]. Активно размножающиеся клетки, каковыми являются мужские гаметы, чрезвычайно восприимчивы к токсическому действию ЭД – фталатов, метоксихлора, полихлорированных бисфенолов, тяжелых металлов, эстрогенов и др. Но сперматогенным эпителием их повреждающее действие не ограничивается. Нарушается стероидогенез в клетках Лейдига, кровообращение в половых железах, функция гемато-тестикулярного барьера, клеток Сертоли. Резко активизируются процессы апоптоза и некроза. Пластификаторы и другие вещества, обладающие эстрогеноподоб-

ным действием и способностью ингибировать синтез тестостерона в клетках Лейдига, нарушают контакты между клетками Сертоли и герминативными клетками, повреждая сперматогенез. Этим определяются не только количественные, но и глобальные качественные изменения семенной жидкости, которые тоже усугубляются с каждым годом. Уменьшается подвижность сперматозоидов, выявляется их морфологическая неполноценность, что и служит одной из частых причин мужского бесплодия. Показательным в этом отношении является недавнее исследование, в котором присутствие алкилфенолов в моче (октилфенолы, нонилфенол) ассоциировалось с идиопатическим бесплодием и низким качеством семенной жидкости у нескольких сотен обследованных мужчин [36].

Установлено, что одним из ведущих механизмов нарушения сперматогенеза под влиянием бисфенола А, известного ЭД с эстрогеноподобной активностью, является блокада мейоза гамет [37].

Большую опасность для мужской репродуктивной системы представляют диоксины, которым присуща эстрогеноподобная активность. Например, в России и Италии в результате загрязнения воздуха, почвы и воды диоксинами, причиной которого стали их выбросы и утечка вследствие техногенных аварий на химических предприятиях, пострадала, в первую очередь, мужская половина населения. У мужчин ухудшились показатели качества спермы. Отмечена интересная деталь: чем ближе к очагу аварии, тем чаще в семьях рождались девочки, а в целом соотношение родившихся девочек и мальчиков резко сдвинулось в сторону рождения малышей женского пола. Большую опасность попаданию диоксинов в организм придает то, что они характеризуются высокой липофильностью, легко проникают через клеточные мембраны, повреждая их, и накапливаются в жировой ткани, откуда очень медленно элиминируются (период их полувыведения составляет около 30 лет).

Огромное количество экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований посвящено влиянию свинца, кадмия, меди, марганца и других металлов на мужские половые железы и фертильность [38]. Действию этих ЭД подвержены рабочие на производстве аккумуляторов, электроламп, электродвигателей, в сварочном деле. К числу доказанных фактов относятся сперматотоксичность, эректильная дисфункция, импотенция. В ряде случаев найдено нарушение рецепции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в семенниках, снижение уровня тестостерона в плазме крови. Обнаружена прямая связь между содержанием свинца и кадмия в эякуляте мужчин



Одним из существенных механизмов действия эндогенных дизрапторов на плод является нарушение кровообращения в плод-плацентарной системе и защитной функции гистогематических барьеров

с идиопатическим бесплодием и наличием в нем патологических форм сперматозоидов, то есть снижением оплодотворяющей способности [39].

Предстоит еще очень много сделать в отношении исследования потенциальной репродуктивной токсичности наночастиц металлов, которые легко проникают через плацентарный и гемато-тестикулярный барьеры. В наших экспериментах трехдневное введение мышам сферических наночастиц золота размером 20 нм не нарушало морфологию сперматогенных канальцев и других структурных элементов семенников (неопубликованные данные). Не выявлено определенных нарушений сперматогенеза и сперматогонияльных стволовых клеток у мышей и при многократном введении наночастиц золота размером 2,5 нм, хотя после однократного введения имела место деконденсация хроматина в сперматозоидах, извлеченных из эпидидимисов [40]. Вопрос о потенциальной токсичности нанозолота в органах репродуктивной системы нуждается в углубленном изучении. В целом же, репродуктивные риски у мужчин, связанные с присутствием наночастиц в технических, бытовых материалах и продуктах, а также в окружающей среде существенно зависят от их концентрации, размера, формы и других физико-химических характеристик, от продолжительности воздействия и прочих параметров [41].

Патогенное влияние ЭД на репродуктивную систему мужского организма носит глобальный характер. Оно затрагивает не только вид *Homo sapiens*, но и фауну дикой природы, а также домашних животных. Процессы гниения мангровых лесов Флориды и загрязнение природных водоемов гормоноподобными веществами уже привели в ареалах обитания крокодилов к ослаблению, вплоть до бесплодия, оплодотворяющей способности самцов. Флоридская пантера отнесена к вымирающему виду и, возможно, не последнюю роль играет выявленное у этих животных снижение концентрации сперматозоидов в сперме и двухсторонний или односторонний крипторхизм. В странах с жарким климатом на плантациях бананов и сахарного тростника, где применяют огромное количество пестицидов, обнаружено резкое снижение плодовитости грызунов, уменьшение размеров их семенников и концентрации сперматозоидов в семенной жидкости. В Англии бьют тревогу в связи с негативным влиянием ЭД на размножение рыб в реках. Коневоды озабочены снижением концентрации сперматозоидов у жеребцов, что подтверждено научными исследованиями. Поэтому актуальность научных исследований, нацеленных на профилактику патологии мужской репродуктивной системы, вызываемой ЭД, возрастает с каждым годом.

ЖЕНСКАЯ РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

Повреждающее влияние инсектицида ДДТ, его токсичного метаболита ДДЕ, полихлорированных бисфенолов и др. ЭД на репродуктивную систему женщины в постнатальной жизни документированы многочисленными экспериментальными и клиническими наблюдениями. Открытие ДДТ, отмеченное Нобелевской премией, – это классический пример того, как научное достижение, несущее благо человечеству, может впоследствии иметь неожиданные негативные экологические последствия. Необычайная стойкость ДДТ к химической деградации, его

способность накапливаться в почве, в живых организмах (печень, жировая ткань) представляют собой трудноразрешимую проблему и сегодня, спустя продолжительное время после ограничения его использования.

Имеется отчетливая связь между повышенными уровнями в сыворотке крови женщин ДДТ, бисфенолов и фталатов с бесплодием и наличием у них эндометриоза. Основной причиной этого считают нарушение гормонального гомеостаза, в первую очередь, гормон-рецепторной сигнализации. В одном из исследований [42] уровень бисфенола А в сыворотке крови бесплодных женщин был значительно выше, чем у здоровых. При этом обнаружена ассоциация между поллютантом и значительно повышенным ядерным содержанием рецепторов эстрогенов α и β , рецептора андрогенов и X-рецептора прегнана, который известен своей способностью связываться со стероидными лигандами и ксенобиотиками.

Эстроген-подобный эффект ДДТ и полихлорированных бисфенолов лишь частично делает понятными их патогенные эффекты в отношении физиологических функций, связанных с клеточными рецепторами эстрогенов, в частности в яичниках. Несмотря на то, что их эстрогенная активность в тысячу раз меньше по сравнению с эстрадиолом, в опытах *in vitro* добавление высоких концентраций эстрадиола к фолликулярной жидкости или другой среде, в которой культивировались клетки гранулезы в присутствии ЭД, не устраняло их повреждающий эффект [43]. Оказалось, что полихлорированные бисфенолы-77 и 153, ДДТ и ДДЕ реализуют свое действие на фолликулярные клетки через рецепторы стероидогенного фактора-1, а также путем изменения синтеза и секреции окситоцина.

Неоднозначно обстоит дело и с такими ЭД, как фитоэстрогены. С одной стороны, употребление в пищу продуктов из сои в Юго-Восточной Азии не приводит к негативным последствиям в отношении репродуктивной системы женщины и риска гормонозависимого рака молочных желез и эндометрия, хотя по содержанию фитоэстрогенов оно превосходит в десятки раз рацион европейцев. С другой стороны, показано, что ежедневное, в течение 3–24 недель потребление молодыми здоровыми женщинами соевого рациона, эквивалентного 40–50 мг изофлавоноидов, в течение 2,5–3,5 дней снижает высоту овуляторных пиков фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, а также удлиняет менструальный цикл за счет фолликулярной фазы [44]. Уместно вспомнить и о клеверной болезни австралийских овец (снижение плодовитости, патология яичников) как следствии выпаса на клеверных пастбищах и эстрогенизации организма биофлавоноидами.

Уже на ранних этапах постнатальной жизни может сказаться отрицательное влияние фитоэстрогенов на репродуктивную систему. Например, эстральный цикл, овуляция, процессы имплантации и развития эмбриона у крыс и мышей нарушаются, если вскоре после рождения они получали генистеин или куместрол [45, 46]. Интересно, что ни гаметы, ни эмбрионы при этом не повреждались, о чем свидетельствует нормальное развитие ранних эмбрионов при их переносе интактным самкам.

Ниже суммированы некоторые сведения о повреждающих эффектах ЭД в клетках яичников (соответствующие литературные источники приведены в обзорной статье Pinto A., Carvalho D. [17]):

- нарушение фолликулогенеза: полихлорированные бисфенолы, фталаты, атразин, метоксихлор, генистеин;
- атрезия фолликулов: бисфенол А;
- блокирование мейотического деления яйцеклетки;
- торможение стероидогенеза в клетках гранулезы и теки: ДДТ, метоксихлор, 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-p-диоксин.

Благодаря эстрогеноподобной активности многих ЭД у девочек может наблюдаться изолированное преждевременное телархе. В одном из исследований показано, что суммарная эстрогеновая активность сыворотки крови пациентов с данной патологией, имевших длительный контакт с химическими ЭД из-за загрязнения окружающей среды или профессии родителей, в 4–6 раз превышала нормальные уровни у девочек, не подвергавшихся воздействию химикатов [47].

Гормоноподобная активность бисфенолов, ДДТ, ДДЕ, полихлорированных бифенилов, диоксинов, бисфенола А и других ЭД повышает риск пролиферативных изменений в молочных железах и развития рака [48]. Весьма вероятна роль ЭД в возникновении рака шейки матки, влагалища (по крайней мере, в отношении диэтилстилбестрола сомнений нет) [49]. Значительную роль в патогенезе рака молочной железы и репродуктивных органов у женщин играют вызываемые ЭД эпигенетические модификации ДНК и гистонов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aitken, R.J.
«Falling sperm counts twenty years on: where are we now?» *Asian J. Androl*,15(2013):204-207.
2. Balabanic, D. Rupnik, M. Klemencic, A.K.
«Negative impact of endocrine-disrupting compounds on human reproductive health.» *Reprod. Fertil. Devel*,23(2011):403-416.
3. Woodruff, T.J.
«Bridging epidemiology and model organisms to increase understanding of endocrine disrupting chemicals and human health effects.» *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*,127(2011):108-117.
4. Woodruff, T.J. Carlson, A. Schwartz, J.M. Giudice, L.C.
«Proceedings of the Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility: Executive Summary.» *Fertil. Steril*,89(2008):281-300.
5. Diamanti-Kandarakis, E. Bourguignon, J.P. Giudice, L.C. Hauser, R. Prins, G.S. Soto, A.M. Zoeller, R.T. Gore, A.C.
«Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement.» *Endocr. Rev.*,30(2009):293-342.
6. Яглова Н.В., Яглов В.В.
Эндокринные дизрапторы – новое направление исследований в эндокринологии // *Вестн. РАМН*. – 2012. – № 3. – С. 56–61.
Yaglova, N.V. Yaglov, V.V.
«Endocrine disruptors – a new line of research in endocrinology,» *Herald of RAMS*,3(2012):56-61.
7. Kalfa, N. Paris, F. Soyler-Gobillard, M.O. Daures, J.P. Sultan, C.
«Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study.» *Fertil. Steril*,95(2011):2574-2577.
8. Lu, X. Liu, Y. Kong, X. Lobie, P.E. Chen, C. Zhu, T.
«Nanotoxicity: a growing need for study in the endocrine system.» *Small*,9(2013):1654-1711.
9. Benotti, M.J. Trenholm, R.A. Vanderford, B.J. Holady, J.C. Stanford, B.D. Snyder, Sh.A.
«Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water,» *Environ. Sci. Technol*,43(2009):597-603.

Исследованиями, проведенными в Институте медицины труда НАМН Украины под руководством академика Ю.И. Кундиева, продемонстрировано носительство хлорорганических пестицидов молодыми женщинами, работающими в сельском хозяйстве Украины, как фактор риска нарушений репродуктивного здоровья. Повышенное содержание пестицидов в пробах почвы и воды, в крови и волосах женщин, а также в потребляемых пищевых продуктах коррелировало с частотой нарушений менструальной функции, произвольных аборт и преждевременных родов [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Естественным образом возникает вопрос о том, возможно ли и каким путем если не избежать полностью, то снизить репродуктивные риски, связанные с ЭД. Очистные сооружения, регламентация техногенных выбросов ЭД в окружающую среду, применение пестицидов, гербицидов и инсектицидов, ограничение использования пластмассовой упаковки воды и пищевых продуктов – это далеко не полный перечень целесообразных мер. Их реализация возможна только при объединении усилий представителей медицины, промышленности, сельского хозяйства, экологов и широких слоев заинтересованной общественности.

10. Гончарук Є.Г., Коршун М.М.
Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм ушкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля // *Журн. АМН України*. – 2004. – № 1. – С. 131–150.
Goncharuk, E.G. Korshun, M.M.
«Free radical oxidation as a universal non-specific mechanism of the damaging effect of harmful environmental factors,» *J. Phys. AMS of Ukraine*,1(2004):131-150.
11. Барабой В.А., Резніков О.Г.
Фізіологія, біохімія і психологія стресу // К: Інтерсервіс. – 2013. – 314 с.
Baraboy, V.A. Reznikov, A.G.
«Physiology, biochemistry and psychology of stress.» *Kiev: Interservice* (2013):314 p.
12. Цебржинский О.И., Почерняева В.Ф., Дмитренко Н.А.
Прооксидантно-антиоксидантная система семенников и спермы // *Полтава*. 2008. – 101 с.
Tsebrzhinsky, O.I. Pochernyaeva, V.F. Dimitrenko, N.A.
«Prooxidant-antioxidant system of the testes and sperm.» *Poltava* (2008):101 p.
13. Бальон Я.Г., Резніков О.Г., Тронько М.Д., Сімуров О.В.
Спосіб моделювання адренкортикальної недостатності // Патент України на корисну модель № 83023. – 2013. – Бюл. № 16.
Ballon, J.G. Reznikov, AG Tronko, M.D. Simurov, O.V.
«A method of modeling of adrenocortical insufficiency.» *Patent of Ukraine for useful model № 83023* (2013)Bull. Number 16.
14. Lee, H.R. Jeung, E.B. Cho, M.H. Kim, T.H. Leung, P.C. Choi, K.C.
«Molecular mechanism(s) of endocrine-disrupting chemicals and their potent oestrogenicity in diverse cells and tissues that express oestrogen receptors.» *J. Cell. Mol. Med.*,17(2013):1-11.
15. Zoeller, R.T. Brown, T.R. Doan, L.L. Gore, A.C. Skakkebaek, N.E. Soto, A.M. Woodruff, T.J. Vom Saal, F.S.
«Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society.» *Endocrinol*,153(2012):4097-4110.
16. Germaine, M. Buck, L.
«Persistent environmental pollutants and couple fecundity: an overview.» *Reprod*,147(2014):R97-R104.
17. Pinto, A. Carvalho, D.
«Human infertility: are endocrine disruptors to blame?» *Endocr. Connect*,2(2013):R15-29.

18. Veeramachaneni, D.N.R. Klinefelter, G.R.
«Phthalate-induced pathology in the foetal testis involves more than decreased testosterone production.» *Reprod*,147(2014):435-442.
19. Gaspari, L. Sampaio, D.R. Paris, F. Audran, F. Orsini, M. Neto, J.B. Sultan, C.
«High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil.» *Int. J. Androl*,35(2012):253-264.
20. Cao, J. Rebuli, M.E. Rogers, J. Todd, K.L. Leyrer, S.M. Ferguson, S.A. Patisaul, H.B.
«Prenatal bisphenol A exposure alters sex-specific estrogen receptor expression in the neonatal rat hypothalamus and amygdala.» *Toxicol. Sci.*,133(2013):157-173.
21. Walker, D.M. Kermath, B.A. Woller, M.J. Gore, A.C.
«Disruption of reproductive aging in female and male rats by gestational exposure to estrogenic endocrine disruptors.» *Endocrinol.*,154(2013):2129-2143.
22. Резников А.Г.
Функциональная тератология нейроэндокринной системы: этиология, патогенез, профилактика // *Здоров'я України*. – 2007. – № 22/1. – С. 19–21.
- Reznikov, A.G.
«Functional Teratology of neuroendocrine system: etiology, pathogenesis, prevention.» *Health Protection of Ukraine*,22/1(2007):19-21.
23. Reznikov, A.G.
«Hormone-neurotransmitter imprinting in the neuroendocrine control of reproduction.» *New York: Harwood Academic Publishers* (1994):90 p.
24. Barker, D.J.
«The developmental origins of adult disease.» *J. Amer. College Nutr*,23(2004):588S-595S.
25. Thiele, K. Kessler, T. Arck, P. Erhardt, A. Tieg, G.
«Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child, J. *Reprod. Immunol*,97(2013):128-139.
26. Modick, H. Weiss, T. Dierkes, G. Brüning, Th. Koch, H.M.
«Ubiquitous presence of paracetamol in human urine: sources and implications.» *Reprod.*,147(2014):R105-R117.
27. Никитин А.И.
Фитоэстрогены и репродуктивная функция // *Репрод. мед. (Казахстан)*. – 2011. – № 3–4. – С. 12–17.
- Nikitin, A.I.
«Phytoestrogens and reproductive function.» *Reproductive medicine (Kazakhstan)* 3-4(2011):12-17.
28. Akingbemi, B. Braden, T. Kemppainen, B.
«Exposure to phytoestrogens in the perinatal period affects androgen secretion by Leydig cells in the adult rat.» *Endocrinol.*,148(2007):4475-4478.
29. Ruhlen, R.L. Howdeshell, K.L. Mao, J. Taylor, J.A. Bronson, F.H. Newbold, R.R. Welshons, W.V. vom Saal, F.S.
«Low phytoestrogen levels in feed increase fetal serum estradiol resulting in the «fetal estrogenization syndrome» and obesity in CD-1 mice.» *Environ. Health Persp*,116(2008):322-328.
30. Dušková, M. Hrušková, H. Šimůnková, K. Stárka L. Pařízek, A.
«The effects of smoking on steroid metabolism and fetal programming.» *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*,139(2014):138-143.
31. Koprás, E. Potluri, V. Bermudez, M.-L. William, K. Belcher, S. Kasper, S.
«Actions of endocrine-disrupting chemicals on stem/progenitor cells during development and disease.» *Endocr. Relat. Cancer*,21(2014):T1-T12.
32. Yu, W.J. Lee, B.J. Nam, S.Y. Ahn, B. Hong, J.T. Do, J.C. Kim, Y.C. Lee, Y.S. Yun, Y.W.
«Reproductive disorders in pubertal and adult phase of the male rats exposed to vinclozolin during puberty.» *J. Veterin. Medical Sci. // Japan Soc. Veterin. Sci*,66(2004):847-853.
33. Roeleveld, N. Bretveld, R.
«The impact of pesticides on male fertility.» *Curr. Opinion Obstetr. Gyn*,20(2008):229-233.
34. Swan, S.H. Elkin, E.P. Fenster, L.
«The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996.» *Environ. Health Perspect*,108(2000):961-966.
35. Merzenich, H. Zeeb, H. Blettner, M.
«Decreasing sperm quality: a global problem?» *BMC Public Health*,10(2010):24.
36. Chen, M. Tang, R. Fu, G. Xu, B. Zhu, P. Qiao, S. Chen, X. Xu, B. Qin, Y. Lu, C. Hang, B. Xia, Y. Wang, X.
«Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility.» *J. Hazard Mater.*,250-251(2013):115-121.
37. Liu, C. Duan, W. Li, R. Xu, S. Zhang, L. Chen, C. He, M. Lu, Y. Wu, H. Pi, H. Luo, X. Zhang, Y. Zhong, M. Yu, Z. Zhou, Z.
«Exposure to bisphenol A disrupts meiotic progression during spermatogenesis in adult rats through estrogen-like activity.» *Cell Death Dis.*,4(2013):e676.
38. Романюк А.М., Сауляк С.В., Москаленко Ю.В.
Вплив несприятливих чинників на морфофункціональний тестикулярний гомеостаз // *Вісник СумДУ. Серія Мед.* – 2011. – № 1. – С. 32–39.
- Romaniuk, A.M. Saulyak, S. Moskalenko, Y.V.
«The impact of unfavorable factors on morphofunctional testicular homeostasis.» *Bulletin of the SSU*,1(2011):32-39.
39. Стусь В.П., Полион Н.Ю., Салькова Н.В., Губарь И.А.
Биомониторинг тяжелых металлов в крови и эякуляте мужчин с идиопатическим бесплодием // *Урологія*. – 2014. – №1. – С. 31–35.
- Stus, V.P. Polion, N.Y. Salkova, N.V. Gubar, I.A.
«Biomonitoring of heavy metals in the blood and semen of men with idiopathic infertility.» *Urology*,1(2014):31-35.
40. Захидов С.Т., Павлюченкова С.М., Маршак Т.Л., Рудой В.М., Дементьева О.В., Зеленина И.А., Скуридин С.Г., Макаров А.А., Хохлов А.Н., Евдокимов Ю.М.
Влияние наночастиц золота на сперматогенез мышей // *Известия РАН. Сер. биол.* – 2012. – № 3. – С. 279-287.
- Zahidov, S.T. Pavlyuchenkova, S.M. Marshak, T.L. Rudoy, V.M. Dementieva, O.V. Zelenina, I.A. Skuridin, S.G. Makarov, A.A. Khokhlov, A.N. Evdokimov, Y.M.
«Effect of gold nanoparticles on mice spermatogenesis.» *RAS News*,3(2013):279-287.
41. Taylor, U. Barchanski, A. Garrels, W. Klein, S. Kues, W. Barcikowski, S. Rath, D.
«Toxicity of gold nanoparticles on somatic and reproductive cells.» *Adv. Exp. Med. Biol.*,733(2012):125-133.
42. Caserta, D. Bordini, G. Ciardo, F. Marci, R. La Rocca, C. Tait, S. Bergamasco, B. Stecca, L. Mantovani, A. Guerranti, C. Fanello, E.L. Perra, G. Borghini, F. Focardi, S.E. Moscarini, M.
«The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women.» *Gynecol. Endocrinol.*,29(2013):444-447.
43. Mlynarczuk, J. Wrobel, M.H. Ziolkowska, A. Kotwica, J.
«Involvement of the orphan nuclear receptor SF-1 in the effect of PCBs, DDT and DDE on the secretion of steroid hormones and oxytocin from bovine granulosa cells.» *Anim. Reprod. Sci.*,143(2013):30-37.

44. Cassidy, A. Bingham, S. Setchell, K.
«Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women.» Am. J. Clin. Nutr.,60(1994):333-340.
45. Whitten, P.L. Lewis, C. Naftolin, F.
«A phytoestrogen diet induces the premature anovulatory syndrome in lactationally exposed female rats.» Biol. Reprod.,49(1993):1117-1121.
46. Jefferson, W.N. Padilla-Banks, E. Goulding, E.H., Lao, S.P., Newbold, R.R., Williams, C.J.
«Neonatal exposure to genistein disrupts ability of female mouse reproductive tract to support embryo development and implantation.» Biol. Reprod.,80(2009):425-431.
47. Paris, F. Gaspari, L. Servant, N. Philibert, P. Sultan, C.
«Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollutant exposure?» Gynecol. Endocrinol.,29(2013):788-792.
48. Knowler, K.C. To, S.Q. Leung, Y.-K. Ho, Sh.-M. Clyne, C.D.
«Endocrine disruption of the epigenome: a breast cancer link.» Endocr. Relat. Cancer,21(2014):T33-T55.
49. Gibson, D.A. Saunders, Ph.T.K.
«Endocrine disruption of oestrogen action and female reproductive tract cancers.» Endocr. Relat. Cancer,21(2014):T13-T31.
50. Кундиев Ю.И., Каракашян А.Н., Мартыновская Т.Ю., Демченко В.Ф., Антомонов М.Ю.
Носительство хлороорганических пестицидов как фактор риска нарушений репродуктивного здоровья женщин // Журн. АМН Украины. – 2010. – № 1. – С. 97–106.
- Kundiev, Y.I. Karakashyan, A.N. Martynovskaya, T.Y. Demchenko, V.F. Antomonov, M.Y.
«Carriage of organochlorine pesticides as a risk factor of reproductive health disorders in women.» Journal of the NAMS of Ukraine,1(2010):97-106.

РЕПРОДУКТИВНІ МІШЕНІ ЕНДОКРИННИХ ДИЗРАПТОРІВ

О.Г. Резніков, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член.-кор. НАН України, зав. відділу ендокринології репродукції та адаптації Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

В аналітичному огляді наведено сучасні дані стосовно негативного впливу ендокринних дизрапторів – поллютантів довкілля техногенного, сільськогосподарського та природного походження, які порушують гормональний гомеостаз і гормон-рецепторну сигналізацію, – на розвиток плоду та репродуктивну функцію жінок і чоловіків.

Назва «ендокринні дизраптори» закріпилася за великою групою чужорідних для організму речовин техногенного, побутового, природного, медичного походження, яким властива гормоноподібна або антигормональна активність. У їх числі побічні продукти мастильних матеріалів та інші вуглеводні (поліхлоровані, полібромовані фенольні похідні, діоксини, акриламід), гербіциди, пестициди (ДДТ), важкі метали, фітоестрогени, стимулятори росту тварин і рослин, лікарські засоби (анаболічні стероїди, нестероїдні протизапальні засоби, діетілstilбестрол), бісфенольні поліхлориди тощо. Багато ендокринних дезрапторів виявляють естрогеноподібну активність.

Ключові слова: ендокринні дизраптори, вагітність, плід, репродуктивна функція.

REPRODUCTIVE TARGETS OF ENDOCRINE DISRUPTORS

A.G. Reznikov, MD, professor, academician of NAMS of Ukraine, corresponding member of NAS of Ukraine, Chief of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, NAMS of Ukraine

This review presents the novel data on negative effects of endocrine disruptors, environmental pollutants of industrial, agricultural and natural origin, that break hormonal homeostasis and hormone receptor signaling, on the female and male fetuses development and reproductive function.

Key words: endocrine disruptors, pregnancy, fetus, reproductive function.



МІЖНАРОДНИЙ СИМПОЗИУМ
З ПИТАНЬ РЕПРОДУКТИВНОЇ
МЕДИЦИНИ

“ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА
РЕПРОДУКЦІЇ
ЛЮДИНИ”

20 – 22 червня 2014
м. Київ

Українська асоціація репродуктивної медицини радо запрошує Вас взяти участь у Міжнародному симпозиумі з питань репродуктивної медицини «Теорія та практика репродукції людини», присвяченому 60-річчю першого вдалого запліднення *in vitro* в лабораторних умовах в Україні.

Дата та місце проведення: 20-22 червня 2014 р., м. Київ, Пуща-Водиця, вул. М. Юнкерова, 20, Конгрес-готель «Пуща»

УКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ
тел. +380 (372) 585511
факс +380 (372)585511
www.uarm.org.ua
uarm.kiev@gmail.com

