



Оглавление

1. РАСТУЩАЯ ОБЕСПОКОЕННОСТЬ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ЗДОРОВЬЕ И БИОРАЗНООБРАЗИЕ 3
2. ВВЕДЕНИЕ В ГОРМОНЫ И ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА 7
3. ЧТО СОБОЙ ПРЕДСТАВЛЯЮТ И КАК ДЕЙСТВУЮТ ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, НАРУШАЮЩИЕ РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ (ХВНРЭС)? 11
4. КАК ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА ПОСТУПАЮТ В ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА? 21
5. ВОЗДЕЙСТВИЕ В КРИТИЧЕСКИЕ (УЯЗВИМЫЕ) ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМА: КТО В ОПАСНОСТИ? НАИБОЛЕЕ УЯЗВИМЫЕ ГРУППЫ. 24
6. ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, НАРУШАЮЩИХ РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ. ГДЕ С НИМИ ВСТРЕЧАЕТСЯ ЧЕЛОВЕК? ПОЧЕМУ ОНИ

ОТНОСЯТСЯ К ХВНРЭС?	26
7. НА ЧТО ВЛИЯЮТ ХВНРЭС? КАК ИХ РАСПОЗНАТЬ? С КАКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОГУТ БЫТЬ СВЯЗАНЫ?	43
8. ПРОБЛЕМА ВЛИЯНИЯ ХВНРЭС В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19	51
9. КАК ЛЮДИ МОГУТ СНИЗИТЬ ВОЗДЕЙСТВИЕ?	54

1. РАСТУЩАЯ ОБЕСПОКОЕННОСТЬ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ЗДОРОВЬЕ И БИОРАЗНООБРАЗИЕ

В XX в. многие страны охватила «промышленная революция» и началось резкое усиление антропогенного давления на среду обитания. К середине XX века оно приобрело глобальный характер. Составной частью промышленной революции стали «химическая революция» и «зелёная революция» - комплекс изменений в сельском хозяйстве с применением удобрений и химических средств борьбы с сельскохозяйственными вредителями (пестицидов), приведшие к значительному увеличению мировой сельскохозяйственной продукции. Поскольку их применение давало быстрый положительный эффект, а производителям ядохимикатов – сверхприбыли, их внедрение в практику носило характер бума, охватившего не только фермерские хозяйства, но и владельцев приусадебных (дачных) участков.

Химизация коснулась не только промышленного производства, но и повседневной жизни. Широко стали применяться различные косметические средства, бытовая химия, пищевые добавки и т. д. Особняком стоит рост арсенала лекарственных средств, в т. ч. синтетических гормональных препаратов, которыми начали пользоваться практически здоровые люди, например для предотвращения выкидышей у беременных женщин или в случае контрацепции (Никитин, Сергеев, & Суворов, 2016).

Начиная с 1940 г., число и распространенность производимых химических веществ увеличивались экспоненциально. Многие из этих химических веществ попадали (преднамеренно или нет) в окружающую среду. В настоящее время существует более 85 000 производимых химических веществ (Bergman, Heindel, Jobling, Kidd, & Zoeller, 2012).

Кроме того, многие добываемые из недр Земли химические элементы и соединения, ранее не циркулировавшие в природе или находившиеся в ней в минимальных количествах, в конечном счете, оказывались в почве, воздушной и водной средах, а затем по пищевой цепочке проникали в организм животных и человека.

Какое-то время казалось, что вектор преобразовательных процессов однозначно направлен на благополучие людей: рост городов с их более комфортными условиями проживания, развитие транспорта, радио- и телекоммуникаций, бытовой электроники, увеличение производимых продуктов питания. Однако вскоре стали выявляться крайне отрицательные стороны этих преобразований, проводившихся, как правило, без тщательного учета их влияния на живую природу и самого человека.

Основой, на которой в эволюции формировались функциональные связи живых существ с внешней средой (внешние сигналы), а также между клетками и органами самого организма (внутренние сигналы), были химические вещества и физические факторы строго определенного состава и уровня, соответствующие специфическим земным условиям: химическому составу морской воды, атмосферных газов, колебаниям температуры, освещенности, атмосферного давления, уровню естественной радиации и т. п. Можно сказать, что вся живая природа эволюционировала во взаимодействии с изменениями внешней среды. Сформировавшееся в процессе эволюции равновесное состояние между средой и живыми организмами обеспечивало их нормальное функционирование и воспроизводство, а также эффективную адаптацию к изменениям условий обитания, обусловленным флуктуациями климатических (метеорологических) факторов. Поэтому до начала глобальных антропогенных воздействий на природу живые организмы, в т. ч. и сам человек, имели дело лишь со «знакомыми» сигналами среды, не выходящими, как правило, за пределы значений, с которыми они сталкивались в процессе эволюции. Однако с усилением антропогенного давления на биосферу равновесное состояние между живыми организмами и внешней средой стало нарушаться (Никитин et al., 2016).

Значительным толчком для осмысления пагубного влияния распространения химических веществ оказали сведения о неблагоприятных для живой природы последствиях поступления во внешнюю среду промышленных загрязнителей и сельскохозяйственных ядохимикатов в регионе Великих озер Северной Америки. Этот регион считался одним из наиболее

высокоразвитых промышленных и сельскохозяйственных районов США и Канады. В канадской части в середине XX в. была сосредоточена половина производительных сил страны. Великие озера – богатый источник пресной воды на Земле, а также крупный поставщик рыбы. Впервые на неблагоприятные изменения в экосистеме Великих озер было обращено внимание в начале 70-х гг. В воде озер были обнаружены различные представители хлорорганических соединений: большие количества пестицида ДДТ и его метаболита – ДДЭ, пестициды дильдрин, мирекс, полихлорированные бифенилы (ПХБ), ряд тяжелых металлов (ртуть, свинец) и др. В последующем перечисленные токсиканты были выявлены в водорослях, растениях, организмах рыб и других животных, обитавших в районе озер (Hicks, 1996). Одновременно было отмечено сокращение в экосистеме озер популяций ряда видов рыб, птиц, земноводных, водных и наземных млекопитающих.

Поскольку население региона в значительной степени обеспечивало себя озерной водой и рыбой, а также сельскохозяйственными продуктами, выращенными на землях этого района, по пищевой цепочке загрязнители биосферы стали поступать в организм людей. Они были обнаружены в сыворотке крови, грудном молоке, жидкости фолликулов яичников и сперме (Foster, 1995; Holdrinet et al., 1977; Jarrell et al., 1993).

На материалах фактов о начавшихся в ряде регионов США изменениях, обусловленных бесконтрольным поступлением во внешнюю среду антропогенных загрязнителей, была написана и в 1962 г. издана ставшая сразу знаменитой книга Рэйчел Карсон (R. Carson) «Silent spring» («Безмолвная весна»).

Не меньшую известность получила история с приемом в 50–70-е гг. миллионами женщин США и некоторых стран Европы для профилактики спонтанных абортс синтетического эстрогенного препарата диэтилстильбэстрола (ДЭС). Его терапевтический эффект оказался сомнительным, а следствием использования ДЭС при беременности стало рождение нескольких сот детей с пороками половых органов, в том числе гипоплазией яичек и гипоспадией, а в дальнейшем – развитием у некоторых из них злокачественных новообразований влагалища и шейки матки,

семином и др., возникновением проблем с фертильностью и т. п. (Herbst, Ulfelder, & Poskanzer, 1971).

Благодаря проведению экологических и эпидемиологических исследований в других регионах Земли удалось получить большое число новых данных и сделать ряд принципиальных выводов, касающихся характера и механизма действия вредных веществ на различные системы организма, в т. ч. гормональную и репродуктивную. Особую ценность представляет изучение изменений численности у диких животных, поскольку они могут достаточно быстро продемонстрировать, какого рода нарушения репродуктивного процесса можно ожидать у людей и какие факторы могут быть ответственны за это.

В 90-х годах XX века появился термин *endocrine disrupting chemicals* (EDCs), который обозначает химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы (ХВНРЭС) (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Эти вещества похожи по химической структуре на гормоны, действуют в организме в очень низких дозах, так же как и гормоны, и находятся в бытовых продуктах, окружающих каждого человека. За последнее время количество данных, демонстрирующих неблагоприятное влияние ХВНРЭС на эндокринную систему и организм, значительно выросло. Однако и население и даже специалисты в здравоохранении до сих пор недооценивают роль влияния на здоровье химических веществ этого класса.

2. ВВЕДЕНИЕ В ГОРМОНЫ И ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА

Эндокринная система. Эндокринная система является одной из трех систем регуляции деятельности многоклеточных организмов. Вместе с нервной и иммунной системами она обеспечивает перенос биологической информации на расстоянии между разными клетками, тканями и органами. Если эндокринную систему можно рассматривать как систему сигналов, то гормоны – это непосредственно сигналы. Гормоны продуцируются в эндокринных клетках, которые чаще собраны вместе, формируя у человека парные или непарные железы внутренней секреции (эндокринные железы), или диффузно рассеяны по организму. Название «эндокринный» произошло от двух древнегреческих слов: endo – внутри и krineino – отделяться. Эффект гормонов проявляется в органах (клетках) - мишенях, после того как синтезируемые гормоны секретируются клетками для транспортировки в кровь или диффундируют через межклеточное пространство в соседние клетки. Для транспортировки с током крови некоторые гормоны нуждаются в специальных переносчиках, однако большинство гормонов переносятся с кровью самостоятельно. Во время транспортировки гормоны склонны к ферментативному расщеплению. Чтобы достичь органа (клетки) - мишени в необходимых концентрациях и обеспечить свое действие на расстоянии, большинство гормонов секретируются координированно многими клетками, иногда в пульсовом режиме (Kleine and Rossmanith, 2016).

Гормоны. В иерархии гормональной регуляции выделяют гипоталамус с его рилизинг-гормонами, гипофиз с тропными гормонами и периферические эндокринные железы, которые секретируют гормоны, рецепторы к которым находятся по всему организму. Например, гипоталамо-гипофизарно-гонадная (ГГГ) ось является одной из таких иерархических структур и регулирует процессы, связанные с репродукцией.

Гормоны отличаются по своей стабильности в кровотоке. Гипоталамические гормоны, такие как кортикотропин-рилизинг-гормон, гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), действуя на

клетки-мишени в аденогипофизе, который находится на расстоянии в 2–3 см и связан с гипоталамусом системой портальных сосудов, имеют период полужизни менее 10 минут. Другие гормоны, например, стероидные, наоборот, являются стабильными.

По химической структуре гормоны подразделяются на белковые (с длинной цепочкой аминокислот), пептидные (с короткой цепью аминокислот), производные аминокислот, стероидные и эйкозаноиды. Гипоталамические и гипофизарные (например, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тиреотропный гормон (ТТГ)) гормоны относятся к **пептидным**, они продуцируются подобно любым белкам с помощью матричной РНК, связывающейся с кодируемым геном, в рибосомах и эндоплазматическом ретикулуме и накапливаются во внутриклеточных пузырьках. Секреция этих гормонов наружу, через клеточную мембрану, происходит после получения соответствующего сигнала клеткой.

Предшественником всех **стероидных гормонов**, таких как андрогены (тестостерон, дегидроэпиандростерон), эстрогены (эстрадиол), гестагены (прогестерон), кортикостероиды (кортизол, альдостерон), является холестерин, находящийся в клеточной мембране. Под действием особого транспортного белка StAR холестерин транспортируется в митохондрии клеток, где осуществляется первый этап стероидогенеза по конверсии холестерина в прегненолон. Дальнейшие каскадные пути стероидогенеза зависят от множества ферментов, наличие или отсутствие которых зависит от экспрессии или ингибирования генов, кодирующих данные ферменты в зависимости от типа клеток (рис. 1). Стероиды обычно не накапливаются в клетках, а секретируются наружу с помощью диффузии после действия последнего активированного фермента. Например, синтез основного мужского полового гормона тестостерона требует экспрессии генов и наличия четырех ферментов стероидогенеза, синтез основного женского полового гормона эстрадиола – пяти.

Гормоны действуют через **рецепторы**. В организме присутствуют гормональные рецепторы преимущественно двух

больших групп: рецепторы, сопряженные с G-белком (GPC), находящиеся в мембране, и цитозольно-ядерные рецепторы для стероидных и тиреоидных гормонов. Сигналы, инициируемые этими различными рецепторами, различаются по времени: быстрые, в течение секунд, происходящие на мембране при активации рецепторов, сопряженных с G-белком; и более медленные, модифицирующие активность генов, в течение минуты и даже часов, при активации цитозольно-ядерных рецепторов.

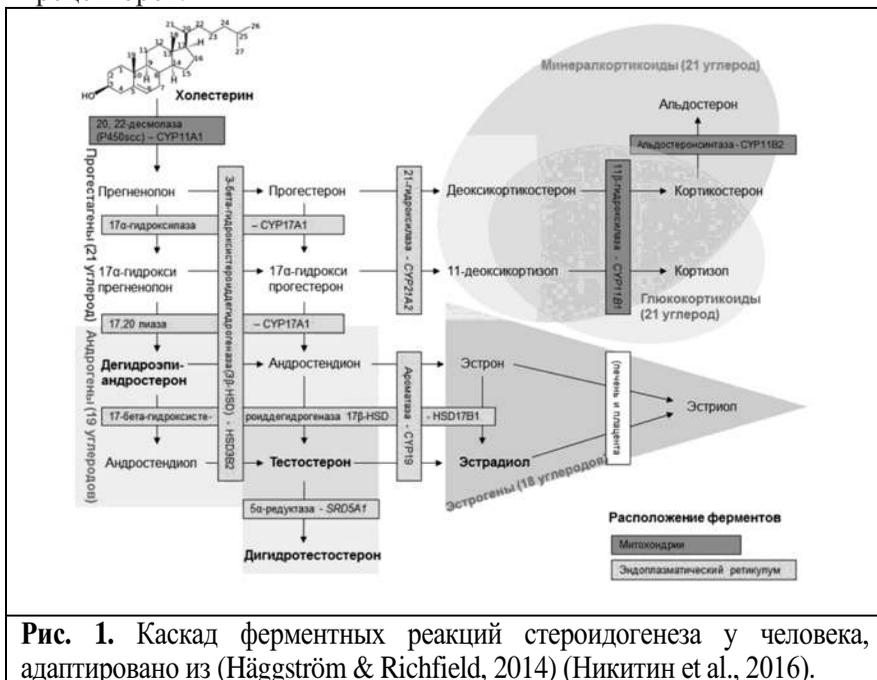


Рис. 1. Каскад ферментных реакций стероидогенеза у человека, адаптировано из (Häggröm & Richfield, 2014) (Никитин et al., 2016).

Все гормоны участвуют в сложных регуляторных связях, влияя на выработку и секрецию друг друга по принципам **прямой и обратной связи**. Существуют четыре основные нейроэндокринные системы (оси), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая, гипоталамо-гипофизарно-гонадная оси, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная и гипоталамо-нейрогипофизарная системы, в которых релизинг-гормоны

гипоталамуса играют центральную роль, в импульсном режиме, влияя по принципу прямой связи (+) на тропные гормоны гипофиза, которые в свою очередь также по принципу прямой связи влияют (+) на гормоны периферических желез. Гормоны периферических желез по принципу обратной связи (-) регулируют продукцию рилизинг-гормонов гипоталамуса и тропных гормонов гипофиза.

Гормональная система человека является, по-видимому, наиболее развитой в филогенезе организмов, а система её регуляции наиболее устойчивой. Однако в течение последнего и относительно короткого времени развития человечества окружающая среда существенно изменилась, в частности, драматическим образом увеличилось количество синтезированных химических веществ, попадающих в окружающую среду и организм человека и способных вмешиваться во все этапы регуляции эндокринной системы. О механизмах воздействия химических веществ и о последствиях их влияния на эндокринную систему будет рассказано в последующих разделах.

3. ЧТО СОБОЙ ПРЕДСТАВЛЯЮТ И КАК ДЕЙСТВУЮТ ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, НАРУШАЮЩИЕ РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ (ХВНРЭС)?

Появление термина *endocrine disrupting chemicals* (EDCs) следует отнести к 90-м годам XX века, а в 1991 году прошла первая конференция по ХВНРЭС. Существует несколько определений для ХВНРЭС. По определению ВОЗ/ЮНЭП, которое дано в их руководстве, <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/> (*The State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*, 2012), «*endocrine disruptor*» – это «экзогенное химическое вещество (смесь), которое нарушает функцию (и) эндокринной системы и тем самым вызывает неблагоприятные эффекты в организме человека, или его потомстве, или (суб)популяции». Американское общество эндокринологов определяет «ХВНРЭС» как “экзогенное [не природное] химическое вещество (или смесь химических веществ), которое влияет на любой аспект действия гормонов” (Gore et al., 2015; R. T. Zoeller et al., 2012). Это определение представляется наиболее лаконичным и исчерпывающим.

В русскоязычной литературе до сих пор не существует устоявшегося термина-перевода «*endocrine disrupting chemicals*», «*endocrine disruptors*». Прямой перевод «эндокринные разрушители» представляется малоубедительным, ибо с позиций классической эндокринологии наличие «разрушения» эндокринной системы или ее какого-либо звена, то есть устойчивой гипо- или гиперфункции, выглядит малореальным. Однако накопившиеся научные данные о причинно-следственных связях между химическими веществами и эндокринными заболеваниями свидетельствуют о непосредственном влиянии химикатов на эндокринную систему (Diamanti-Kandarakis et al., 2009; Gore et al., 2015). А.И. Никитин предлагает термин «гормоноподобные ксенобиотики» (ГПК), «гормоноподобные загрязнители» (Никитин, 2009), отражающий, с одной стороны, «чужеродность», а с другой стороны – похожесть химических веществ на натуральные гормоны. Другие

авторы использовали англоязычный термин «эндокринные дисрапторы». Вместе с тем термин «химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы» (ХВНРЭС) представляется наиболее точно отражающим суть происходящих процессов с гормональной системой.

К ХВНРЭС могут относиться как техногенные химические вещества, включая пестициды и вещества, добавляемые в пластик (пластификаторы), так и природные химические вещества, содержащиеся в растительном мире (фитоэстрогены), лекарственные препараты, а также гормоны, которые выделяются в окружающую среду животными или в качестве отходов жизнедеятельности человека.

В животном мире известно более двух тысяч гормонов и более трех тысяч гормональных рецепторов. У человека количество гормонов и рецепторов существенно меньше, однако исчисляется сотнями. Гормоны, циркулируя в крови в очень низких концентрациях, координируют развитие каждого организма от одной оплодотворенной клетки до многих миллионов специализированных клеток, из которых состоят органы и ткани. По мере развития организма человека каждому органу в определенные периоды времени требуется присутствие четко определенных гормонов в определенном количестве. В целом эндокринная система является одной из главных систем для взаимодействия организма человека с окружающей средой, обеспечивая развитие, адаптацию и поддержку физиологических процессов и здоровья.

Учитывая огромную роль эндокринной системы для жизнедеятельности организма, нарушения в любом звене эндокринной системы могут привести к заболеванию или даже к смерти. Вмешиваясь в работу эндокринной системы, химические вещества могут соответственно нарушать множество функций организма.

Химическая революция XX в. привела к необратимым изменениям в экосистемах, оказывая серьезное воздействие на дикую природу и здоровье людей (Gore et al., 2014). Упомянутая ранее книга Речел Карсон «Безмолвная весна», опубликованная в 1962 г. (Carson, 1962), была первым общественным

предупреждением, что загрязнение окружающей среды пестицидом ДДТ и другими токсичными химикатами может быть причиной сокращения количества птиц из-за нарушения их репродукции.

В то же время оставалось неясным, оказывает ли экспозиция этими химическими веществами токсичное воздействие на человека, кроме как в случае масштабных химических выбросов в результате промышленных катастроф, такой как в Севезо, Италия (диоксины), в 1976 году (di Domenico, Cerlesi, & Ratti, 1990) или масштабного загрязнения пищевых продуктов, таких как в Юшо, Япония (полихлорированные бифенилы, ПХБ), и случай в Ючен, Тайвань (фураны). Кроме того, хотя сейчас общеизвестно, что некоторые химические вещества и фармацевтические препараты могут проходить через плаценту, однако пятьдесят лет назад полагали, что плацента действует как барьер, защищая развивающийся плод от любого воздействия. Два трагических клинических события привели к пересмотру, а в конечном итоге и к отказу от такой точки зрения. Первым стало осознание того, что у беременных женщин, которым прописывали талидомид от гестоза в течение первого триместра, иногда рождались дети с крайне серьезными врожденными пороками. Стало очевидно, что плод уязвим к воздействию медикаментов, принимаемых матерью. Второй прорыв был связан с диэтилстильбэстролом (ДЭС), который прописывали беременным женщинам для предотвращения выкидышей во многих странах мира. В результате в период 1938–1971 только в США от 5 до 10 млн беременных женщин и их детей получили экспозицию ДЭС ("Diethylstilbestrol (DES) and Cancer," 2011; Giusti, Iwamoto, & Hatch, 1995). По своим свойствам синтетический ДЭС похож на природные эстрогены (Noller & Fish, 1974). История назначения ДЭС включает его использование представителями различных медицинских специальностей. В гинекологии использовали ДЭС в качестве эстроген-заместительной терапии в течение 40–80-х гг. XX века и в качестве посткоитальной (экстренной) контрацепции. В онкогинекологии лечили рак молочной железы в постменопаузу с помощью ДЭС (60-90-е гг.). В урологии/андрологии/онкологии

использовали при метастатическом раке предстательной железы (40-90-е гг.) и, наконец, в детской эндокринологии/гинекологии использовали ДЭС при препубертатной высокорослости (50-70-е гг.).

Однако только спустя значительное время стали появляться данные, что у девочек, которые подвергались воздействию ДЭС в период внутриутробного развития, нередко наблюдались пороки развития половых органов, а у некоторых в подростковом возрасте наблюдались редкие виды рака половых органов (светлоклеточная аденокарцинома влагалища и шейки матки, clear-cell cervicovaginal cancer), которые встречались только у женщин в период после менопаузы (Herbst et al., 1971). Спустя следующие десятки лет были получены данные о связи внутриутробной экспозиции ДЭС с повышенным риском рака молочной железы, бесплодием, спонтанных аборт, преждевременных родов, с эктопическими беременностями, преэклампсией у следующего женского поколения (Hoover et al., 2011). Из-за длительного латентного периода между внутриутробной экспозицией (плод) и болезнью (подростковый и более поздний возраст) связь с ДЭС первоначально была неочевидной. Хотя еще в экспериментах на мышах было показано, что при внутриутробной экспозиции ДЭС впоследствии наблюдается патология репродуктивной системы у взрослых мышей. Найденную причинно-следственную связь между внутриутробной экспозицией ДЭС, пороками развития половых органов и последующим развитием рака у девочек сопоставили с экспериментально установленными последствиями воздействия ДЭС у мышей, в результате чего и родилось научное направление, изучающее нарушение работы эндокринной системы (Gore, Crews, Doan, Merrill, et al., 2014).

Гормоны, вырабатываемые сначала организмом матери, плацентой, а потом и самим развивающимся плодом, циркулируют в очень низких концентрациях - обычно в диапазоне от ppt (10^{-12}) до ppb (10^{-9}), пг/мл - нг/мл. Гормоны передают сигналы в клетку, активируя гены или оставляя их неактивными. В онтогенезе по мере усложнения процессов биологического развития организма постоянно изменяющаяся

комбинация эндогенных гормонов обеспечивает нормальное развитие. В то же время слишком высокий или слишком низкий уровень гормонов приводит к болезням и патологии. Более чем сто лет биологических исследований показали, что для программирования и регулирования жизненных процессов требуются гормоны в определенных количествах и в определенное время и более того, потребности каждого органа и ткани в гормонах в течение жизненного цикла изменяются (Gore, Crews, Doan, Merrill, et al., 2014). ХВНРС также присутствуют в организме в низких концентрациях, примерно в таких же диапазонах, как и многие гормоны (Таблица 1). К примеру, концентрация диоксинов обычно составляет пг/г – сопоставимые уровни с содержанием в крови эстрадиола или свободного тестостерона у мужчин. Циркулируя в крови и находясь в организме человека, диоксины способны вмешиваться в работу эндогенных гормонов.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика эндогенных гормонов
и химических веществ, нарушающих работу
эндокринной системы**

Гормоны	ХВНРЭС
Действуют через рецепторы	Некоторые действуют на рецепторы
Некоторые имеют много рецепторов (ЭР α , ЭР β), тканеспецифичные классы рецепторов	
Активны на низких уровнях	Некоторые активны на низких уровнях
Уровень в крови не всегда отражает активность	Уровень в крови не всегда отражает активность
Могут быть преимущественно связаны с протеинами в крови (стероиды)	Могут быть связаны с протеинами в крови
Нет биоаккумуляции	Возможна биоаккумуляция
Нелинейная зависимость «доза–ответ»	Нелинейная зависимость «доза–ответ»
Возможна бифазная зависимость	Возможна бифазная зависимость

Эффекты тканеспецифичны и возрастоспецифичны	Эффекты тканеспецифичны и возрастоспецифичны
Вызывают эпигенетические изменения	Вызывают эпигенетические изменения

Химический состав и трехмерная форма-структура каждого гормона уникальны. В свою очередь, для каждого гормона существует соответствующий рецептор (или рецепторы), располагающийся на клетке-мишени. Структура рецептора соответствует (комплиментарна) структуре гормона подобно тому, как ключ (гормон) соответствует замку (рецептор). Реакция данной ткани или органа на гормон определяется присутствием рецепторов на клетках-мишенях и активацией рецептора при связывании гормона. Способность гормона активировать свой рецептор зависит от нескольких факторов, включая количество синтезируемого и секретируемого эндокринной железой гормона, его перенос с кровью, количество гормона, достигающего орган-мишень, а также от того, насколько сильно и как долго гормон может активировать свой рецептор. Эти свойства являются фундаментальными для нормальной передачи гормонального сигнала (Gore, Crews, Doan, La Merrill, et al., 2014).

ХВНРЭС способны нарушать функционирование эндокринной системы, действуя аналогично природному гормону или блокируя его действие. В первом случае ХВНРЭС может «обмануть» гормональный рецептор, который может принять ХВНРЭС за природный гормон и активироваться, запустив соответствующие клеточные процессы, которые обычно активируются только природным гормоном. В случае блокирования ХВНРЭС может связаться с рецептором и заблокировать его, препятствуя активации рецептора циркулирующим гормоном.

Наиболее известным примером служит нарушение действия эстрогенных гормонов, которые действуют в организме человека через эстрогенные рецепторы (ЭР), ЭР α , ЭР β . И у мужчин, и у женщин ЭР присутствуют во многих клетках головного мозга, костей, сосудов и репродуктивных органов. Хотя лучше всего изучена роль эстрогенов для нормального функционирования

женской репродуктивной системы, но они важны и для мужской репродуктивной системы, а также связаны с нейробиологическими функциями, с развитием и поддержанием костей, с функционированием сердечно-сосудистой системы человека и т. д. Природные эстрогены осуществляют все описанные функции, секретируясь гонадами и надпочечниками и связываясь с ЭР в тканях-мишенях. Пример воздействия ХВНРЭС на эстрогенные рецепторы не является единственным, хотя оно лучше всего изучено. Различные ХВНРЭС воздействуют на рецепторы андрогенов (тестостерона), прогестерона, гормонов щитовидной железы и многих других, вмешиваясь в нормальное функционирование гормональных сигналов. Кроме того, поскольку ХВНРЭС не являются природными гормонами, одно такое химическое вещество может обладать свойствами нарушать не одну, а несколько гормональных систем. Соответственно вполне вероятно, что один тип ХВНРЭС может нарушать две, три или более эндокринных функций с большими последствиями для биологических процессов, контролируемых этими уязвимыми эндокринными железами. На рис. 2 показан ферментный каскад стероидогенеза с доказанными фактами негативного влияния ХВНРЭС на различные его этапы, включая синтез тестостерона и эстрадиола (Никитин et al., 2016).

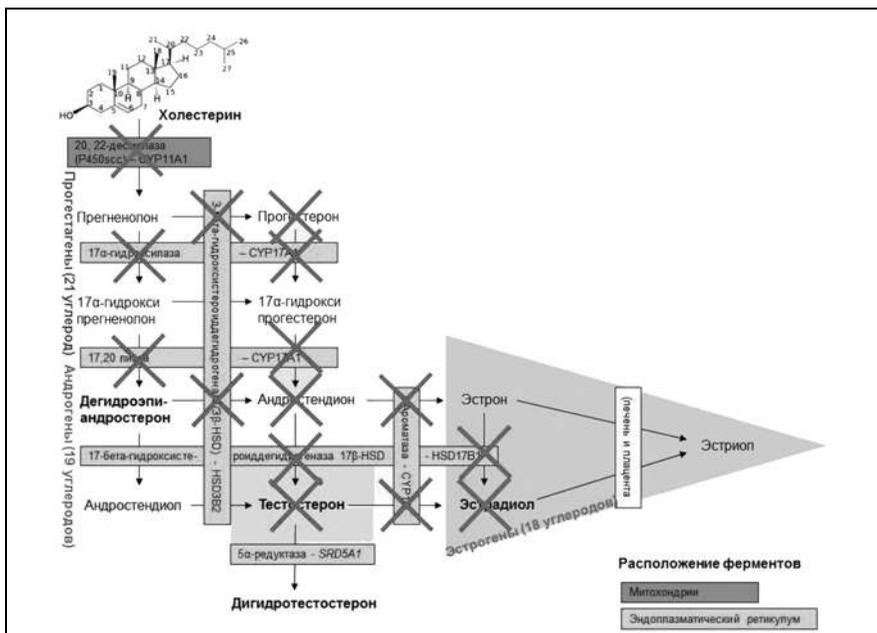


Рис. 2. Нарушение ферментного каскада стероидогенеза с доказанными фактами негативного влияния ХВНРЭС на различные его этапы, включая синтез тестостерона и эстрадиола, адаптировано из (Gore et al., 2015; Häggström & Richfield, 2014) (Никитин et al., 2016).

Ранние стадии жизни, особенно период внутриутробного развития и младенчество, – это периоды особой уязвимости, когда любое нарушение природных процессов может изменить, и иногда необратимо, структуру и/или функции любой физиологической системы. Секреция гормона строго в определенное время вместе с его количеством играют абсолютно важную роль для нормального развития. А учитывая, что ХВНРЭС вмешиваются в действие гормонов, то экспозиция ХВНРЭС в уязвимые периоды (windows of susceptibility) развития может иметь как непосредственные, так и более отдаленные последствия. Период экспозиции – это ключ к пониманию того, какой орган или ткань может пострадать, поскольку развитие различных органов происходит в разное время развития человека.

Таким образом, если орган подвергается опасной экспозиции в период его развития, существует более высокая вероятность его поражения по сравнению с уже развившимся органом.

Некоторые гормональные нарушения могут не вызвать явных структурных изменений, но могут привести к функциональным изменениям, заболеваниям или дисфункциям на более поздних этапах жизни. Эта концепция периодов уязвимости различными авторами называется по-разному: концепция внутриутробных причин заболеваний взрослых (FeBAD) или концепция первопричин здоровья и болезней на ранних стадиях развития (DOHaD) (Barker, 2007; Ho et al., 2017).

Традиционное токсикологическое тестирование опирается на концепцию "токсичность определяется дозой". Новые научные представления о ХВНРЭС подразумевают, что "токсичность определяется периодом воздействия", учитывая уязвимость развивающегося организма. Более подробно об этом будет рассказано в следующих разделах.

ВСТАВКА (адаптировано из (Papalou, Kandaraki, Papadakis, & Diamanti-Kandarakis, 2019))

- ХВНРЭС подобно гормонам, способны оказывать повреждающее действие даже на очень низких концентрациях, особенно если воздействие происходит в критические периоды развития организма.
- Воздействуя на организм, ХВНРЭС зачастую демонстрируют тип зависимости, отличающийся от дозозависимого – в том числе «немонотонный» (non-monotonic), U-образный (U-shaped) или двухфазный (biphasic). На практике это может означать более сильный эффект от воздействия на меньших дозах, по сравнению с более высокими дозами (Vandenberg et al., 2012).
- ХВНРЭС обычно имеют меньшее сродство к гормональным рецепторам по сравнению с натуральными гормонами. Например, сродство эстрогеновых рецепторов к одному из наиболее распространенных ХВНРЭС, бисфенолу А, в 1000–10000 раз меньше, чем к натуральному женскому половому гормону эстрадиолу

(Rochester, 2013). Несмотря на это, ХВНРЭС способны оказывать свой эффект в различных тканях человека, как и гормоны.

- Время воздействия определяет эффект воздействия ХВНРЭС. Воздействие в более чувствительные периоды развития организма, когда гормональная система более чувствительна, предрасполагает к более выраженному патологическому эффекту.
- Период между временем воздействия ХВНРЭС и клиническим проявлением заболевания обычно длительный. Последствия воздействия ХВНРЭС часто не очевидны, но в конечном итоге могут проявиться через много лет (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).
- Загрязнение окружающей среды обычно происходит не каким-то одним химикатом, а смесью, поэтому люди постоянно подвергаются воздействию не одного вещества, а «коктейля» (смеси) веществ. В смеси различные классы ХВНРЭС взаимодействуют либо добавочным, либо синергетическим образом, что еще больше затрудняет не только прогнозирование чистого эффекта, который они вызывают, но и выявление причинно-следственной связи между конкретным ХВНРЭС и связанным с ним патологическим состоянием (болезнью) (Ribeiro, Ladeira, & Viegas, 2017).

4. КАК ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА ПОСТУПАЮТ В ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА?

Люди и животные контактируют с ХВНРЭС самыми разнообразными путями (табл. 2), включая потребление с пищей и водой, через кожу, при вдыхании, при передаче от матери плоду (через плацентарный барьер) или от матери грудному ребенку (с молоком), если ХВНРЭС присутствуют в организме женщины (Gore, Crews, Doan, La Merrill, et al., 2014). Рассмотрим подробнее основные пути поступления.

Таблица 2

**Примеры вариантов экспозиции человека ХВНРЭС
из Gore et al. (2014)**

Как мы подвергаемся воздействию ХВНРЭС	Откуда поступают ХВНРЭС	Примеры ХВНРЭС
Потребление загрязненной воды или продуктов питания	Промышленные отходы или пестициды загрязняют почву или грунтовые воды	ПХБ, диоксины, перфторированные соединения, ДДТ
Потребление загрязненной воды или обычных продуктов питания	Выщелачивание химических веществ из тары для пищевых продуктов или напитков; остаточные концентрации пестицидов	Бисфенолы А, фталаты, хлорпирифос, перфторированные соединения, ДДТ
Вдыхание с пылью и/или контакт с кожей	Домашняя мебель, оргтехника, обработанная средствами огнезащиты	Бромированные средства огнезащиты
Вдыхание с пылью и/или контакт с кожей	Применение пестицидов в сельском хозяйстве, в быту или для борьбы с переносчиками заболеваний	ДДТ, хлорпирифос, винклозолин, пиретроиды
Вдыхание с пылью и/или контакт с кожей	Одежда, чистящие средства, средства при ремонте	Перфторированные соединения

Вдыхание с пылью и/или контакт с кожей	ПВХ-содержащие материалы (напольные покрытия, панели), ПВХ-окна	Фталаты
Внутривенное введение	Трубки для внутривенного введения лекарств	Фталаты
Нанесение на кожу	Некоторые косметические средства, средства личной гигиены, антисептики, солнцезащитные средства, лекарственные препараты	Фталаты, триклозан, парабены, репелленты от насекомых
Биологическая передача через плаценту	Присутствие ХВНРЭС в организме матери из-за предшествующей/текущей экспозиции	Многочисленные ХВНРЭС могут преодолевать плацентарный барьер
Биологическая передача с материнским молоком	Присутствие ХВНРЭС в организме матери из-за предшествующей/текущей экспозиции	В молоке обнаруживаются многочисленные ХВНРЭС

Рассмотрим поступление нежелательных химических веществ в ежедневной жизни - с продуктами питания. Необходимо констатировать, что в последние десятилетия химический состав пищевых продуктов существенно изменился. Химикаты могут поступать в продукты питания 1) непреднамеренно и 2) и в виде специально добавленных веществ непосредственно в продукт питания или в его упаковку. К непреднамеренным химикатам относят пестициды (средства защиты растений от сорняков, насекомых, грибка и других «вредителей»), остаточные количества которых после применения на фермах и полях попадают в продукты питания. Перечень пестицидов со свойствами влияния на эндокринную систему достаточно широк, включает различные хлорорганические соединения (ДДТ, хлордан, гексахлорбензол, токсафен), фосфорорганические пестициды (хлоропирифос), дикарбоксимиды (винклозолин) и др.

Особую тревогу вызывают химические вещества, официально разрешенные для нахождения в продуктах питания или в их упаковке. По данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), более чем 10000 химических веществ разрешены для намеренного или непреднамеренного (случайного)

использования (Neltner et al., 2011). В Европейском Союзе такой список насчитывает 8030 химических веществ (Muncke et al., 2020). По мнению Leo Trasande, профессора педиатрии Нью-Йоркского Университета, основные беспокойства вызывают следующие группы химикатов со свойствами ХВНРЭС (Trasande, Shaffer, Sathyanarayana, & Council On Environmental, 2018):

- бисфенолы, которые используются для внутреннего покрытия металлических банок и крышек с целью предотвращения коррозии и добавляются в поликарбонатные пластиковые бутылки для напитков для придания им жесткости;
- фталаты, представляющие собой сложные эфиры фталевой кислоты, которые часто используются в качестве пластификаторов для улучшения свойств пластмасс (повышение их гибкости, прозрачности, долговечности) и содержащиеся в пластиковой упаковке продуктов питания;
- перфторированные соединения (ПФС), которые используются в жиронепроницаемой бумаге и упаковке;
- перхлорат - антистатик, используемый для пластиковой упаковки, контактирующей с сухими пищевыми продуктами, а также присутствующий как продукт разложения отбеливателя, используемого для очистки оборудования в пищевом производстве.

5. ВОЗДЕЙСТВИЕ В КРИТИЧЕСКИЕ (УЯЗВИМЫЕ) ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМА: КТО В ОПАСНОСТИ? НАИБОЛЕЕ УЯЗВИМЫЕ ГРУППЫ.

Концепция чувствительных (критических) окон (периодов) экспозиции является одной из основополагающих для оценки эффектов на здоровье вследствие влияния ХВНРЭС, так как химические вещества со свойствами нарушения работы гормонов особенно опасны во время чувствительных периодов развития организма. В целом, такие периоды характеризуются различной (повышенной) секрецией гормонов, различным (повышенным) содержанием гормонов в крови и различной (повышенной) чувствительности рецепторов к гормонам (повышение экспрессии генов, кодирующих гормональные рецепторы).

Из-за разной чувствительности - одни и те же концентрации ХВНРЭС в течение разных периодов развития могут оказывать совершенно различное влияние (Louis, World Health Organization. Dept. of Protection of the Human Environment., & Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals., 2006). Многочисленные исследования также показывают, что для различных химических веществ могут быть различными как критические «окна», так и время появления эффектов на здоровье у детей и взрослых. (Landrigan, Kimmel, Correa, & Eskenazi, 2004; Selevan, Kimmel, & Mendola, 2000).

В онтогенезе выделяются следующие периоды уязвимости, которые можно условно объединить в цикл между поколениями:

- период до зачатия
- период до имплантации
- эмбриональный период (до 8 недель развития эмбриона)
- период развития плода до рождения
- неонатальный (первый месяц жизни) и период младенчества (первый год жизни), включая период грудного вскармливания
- детство (до пубертата)
- перипубертатный период (1-2 года до начала полового

развития и сам пубертат)

- период до зачатия следующего поколения

Организм наиболее чувствителен к ХВНРЭС именно в эти периоды развития, и именно тогда особенно важны ограничительные меры экспозиции вредными химикатами (O. V. Sergeyev & Nikitin, 2019).

6. ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, НАРУШАЮЩИХ РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ. ГДЕ С НИМИ ВСТРЕЧАЕТСЯ ЧЕЛОВЕК? ПОЧЕМУ ОНИ ОТНОСЯТСЯ К ХВНРЭС?

К ХВНРЭС могут относиться до тысячи химических веществ (Bergman et al., 2013). Существуют некоторые он-лайн источники, поддерживающие списки ХВНРЭС на основе действующих перечней, утвержденных в той или иной стране или Европейском Союзе. В частности, накануне Всемирного дня охраны окружающей среды в 2020 году был открыт веб-сайт, содержащий списки химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы, <https://edlists.org/>

Данный ресурс содержит три отдельных списка ХВНРЭС.

Список 1: перечислены вещества, официально отнесенные к категории ХВНРЭС в ЕС;

Список 2: перечислены вещества, подлежащие оценке на предмет эндокринных нарушений в соответствии с законодательством ЕС;

Список 3: вещества, рассматриваемые в качестве ХВНРЭС на национальном уровне в одном из участвующих государств, а именно, в Дании, Франции, Бельгии, Нидерландах и Швеции.

Цель составления перечней заключается в том, чтобы проинформировать заинтересованные стороны о текущем состоянии оценок веществ с тем, чтобы ускорить дальнейшую идентификацию и регулирование этих химических веществ.

Существуют и другие перечни (списки). Наиболее полный список ХВНРЭС размещен на базе Endocrine Disruption Exchange (TEDX). Он содержит более 1400 подозреваемых и идентифицированных ХВНРЭС

(<https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potentialendocrine-disruptors/about-the-tedx-list>).

Подробные научные оценки, проведенные шведской НПО ChemSec, позволили выявить по меньшей мере 32 ХВНРЭС, имеющих отношение к химической законодательству ЕС REACH (<https://chemsec.org/publication/endocrine-disruptors,reach,sin-list/the-32-to-leave-behind-edcs-relevantfor-reach-2015/>).

В 2018 году ЮНЕП опубликовала три обзорных доклада о всемирных инициативах в отношении ХВНРЭС, включая исчерпывающий перечень выявленных и потенциальных ХВНРЭС (<https://www.unenvironment.org/explore-topics/chemicals-waste/what-we-do/emerging-issues/scientificknowledge-endocrine-disrupting>).

Все химические вещества с эффектами влияния на гормональную систему можно разделить на две большие группы в зависимости от их химических свойств, стойкости в окружающей среде и организме и способности к биоаккумуляции – **стойкие и нестойкие**.

Среди стойких особое место занимают **стойкие органические загрязнители (СОЗ)**, регулируемые Стокгольмской конвенцией, принятой в 2001 г. и ратифицированной около 200 странами. К ним относятся полихлорированные бифенилы (ПХБ), хлорорганические пестициды, диоксины, полибромированные средства огнезащиты (антипирены) и перфторированные соединения. Они липофильны, накапливаются в жиросодержащих компонентах организма и медленно метаболизируются. **Тяжелые металлы**, такие как свинец, ртуть и мышьяк, также обладают свойствами влияния на гормональную систему, биоаккумулируются в различных средах организма (свинец – в костях и волосах, метилртуть – в печени, почках и головном мозге) и медленно выводятся.

Нестойкие ХВНРЭС находятся в товарах бытового применения в качестве добавок, однако не связаны химической формулой с основным химическим веществом, и поэтому могут выделяться из товаров и попадать в организм человека при ежедневном контакте. Это бисфенолы, фталаты, различные смазки и растворители. Они достаточно быстро метаболизируются и выводятся из организма, однако постоянный контакт с ними и присутствие их в организме предрасполагает к хроническому вредному воздействию и возникновению неблагоприятных эффектов.

ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтан, p,p' -Dichlorodiphenyltrichloroethane) и его метаболит **ДДЕ**

(дихлордифенилдихлорэтилен, dichlorodipenyldichloroethylene), их вместе объединяют под названием ДДТ. Синтетический промышленный и бытовой инсектицид. Он был синтезирован еще в XIX веке, но его широкое использование началось в 1939 г., когда было установлено, что ДДТ является высокоэффективным инсектицидным средством («бомба для насекомых»), уничтожающим, в частности, разносчика малярии комара *Anopheles*, муху це-це (переносчик возбудителя «сонной болезни»), клещей, переносчиков сыпного тифа, желтой лихорадки и др. В 40–70-е гг. XX в. производство ДДТ, который стал использоваться и как сельскохозяйственный ядохимикат, достигло огромных размеров и распространения в странах практически всех континентов. Подсчитано, что всего в биосферу Земли было внесено более 5 млн тонн ДДТ, что составляло примерно 1 кг на каждого жителя планеты (Федоров & Яблоков, 1999). В 1948 г. автор программы использования ДДТ в качестве инсектицидного средства Пауль Мюллер получил Нобелевскую премию. Однако в том же году появились первые публикации, свидетельствующие о том, что этот токсикант, накапливающийся в нарастающих количествах в почве, растениях и тканях животных и человека, представляет большую опасность для живых организмов (Никитин et al., 2016).

В странах бывшего СССР в 60–70-е гг. огромные количества ДДТ с полей, обработанных этим токсикантом, поступали в воды рек. Особенно загрязненной оказалась Волга. В Байкал поступило свыше 254 т ДДТ (Федоров & Яблоков, 1999). В Херсонской области в разгар пестицидного бума (2-я половина 60-х гг.) содержание ДДТ в коровьем молоке достигало 300 мкг/л (Никитин et al., 2016). Из-за токсичности ДДТ для диких видов и химической стойкости в 1970-е годы многие страны запретили его применение. Несмотря на это, ДДТ по-прежнему активно применяется, особенно в Индии и в Африке, для борьбы с насекомыми - переносчиками заболеваний человека, таких как малярия, лейшманиоз, лихорадка денге и болезнь Шагаса.

Для ДДТ, так же как и для других СОЗ характерен перенос на большие расстояния с током воздуха в атмосфере из теплых регионов в более холодные. Именно с этим связаны повышенные

уровни ДДТ в арктических регионах. СОЗ затем накапливаются по этому пути переноса в животных и подвергаются биоаккумуляции в пищевых цепях и в организме человека. Так, например, уровень поступления ДДТ для инуитов приближается к уровню поступления для жителей стран, проживающих в регионах, где ДДТ применяют для борьбы с малярией (Ritter, Scheringer, MacLeod, & Hungerbuhler, 2011). В крови и грудном молоке коренных жителей арктических регионов России также обнаружены многие СОЗ, включая метаболиты ДДТ, причем наблюдался тренд повышения концентрации метаболитов ДДТ в пуповинной крови младенцев в 2007 г по сравнению с 2001 г (Dudarev, Chupakhin, Ivanova, & Lebedev, 2011).

Стокгольмская конвенция о СОЗ направлена на ограничение глобального применения ДДТ для борьбы с переносчиками заболеваний в помещениях вплоть до появления доступных жизнеспособных альтернатив. Целью конвенции было сократить, а в конечном итоге прекратить все виды применения ДДТ. В период с 2001 по 2014гг глобальное применение ДДТ уменьшилось на 30%, но до сих пор составляет большую проблему (H. van den Berg, Manuweera, & Konradsen, 2017).

Большинство людей во всем мире до сих пор подвергаются экспозиции ДДТ через продукты питания. ДДТ накапливается в животных жирах, так что к продуктам питания, которые часто содержат наиболее высокие уровни ДДТ, относятся мясо, рыба, птица, яйца, сыр, масло и молоко (Gore, Crews, Doan, La Merrill, et al., 2014). ДДТ остается широко распространенным загрязнителем продуктов питания, и его уровни могут быть довольно значительными в местах, где продолжается производство и применение ДДТ, а также в местах, где его производили ранее (Kreiss et al., 1981). Поскольку у ДДЕ более высокий период полураспада в окружающей среде чем у ДДТ, то его могут обнаруживать даже когда более короткоживущий ДДТ не обнаруживается (Eskenaзи et al., 2009). Позитивный эффект для здоровья населения от запрета применения ДДТ подтверждается тем, что средние концентрации ДДЕ в крови жителей стран, где ДДТ был давно запрещен, составляют < 1 мкг/г липидов сыворотки, тогда как уровни ДДЕ в крови людей, проживающих

в домах, где опрыскивание ДДТ до сих пор применяется, достигает 215 мкг/г липидов сыворотки (Eskenazi et al., 2009).

ДДТ был одним из первых признанных ХВНРЭС из-за его воздействий на репродуктивную и гормональную системы. ДДТ использовали без ограничений в качестве пестицида в течение многих десятилетий, пока Рэчел Карсон не привлекла внимание к его неблагоприятному воздействию на целые экосистемы в своей знаковой книге *«Безмолвная весна»*. Исследования на лабораторных животных и данные, полученные на человеке, последовательно указывают на связи между ДДТ и негативными последствиями для здоровья, что делает ДДТ одним из наиболее широко признанных классов ХВНРЭС. В экспериментах на животных и на клеточных культурах было показано, что ДДТ влияет на действие гормонов щитовидной железы, эстрогенов, андрогенов, ренин-ангиотензиновой системы, инсулина и на нейроэндокринную систему (Gore, Crews, Doan, La Merrill, et al., 2014). Перечисленные системы вовлечены в нормальное функционирование репродуктивных, сердечно-сосудистых и метаболических процессов. Некоторые эффекты ДДТ связаны с его эстрогеноподобным действием, но ДДТ также влияет и на действие андрогенов (тестостерона) в организме человека (Sohoni & Sumpter, 1998). У млекопитающих (включая человека), женские половые железы (яичники) и мужские половые железы (яички) вырабатывают и эстрогены, и андрогены, хотя и в различных количествах. У женщин вырабатывается больше эстрогенов и меньше андрогенов, а у мужчин - больше андрогенов и меньше эстрогенов. Нарушая нормальное действие самих половых гормонов и вызывая изменения в соотношениях половых гормонов, ДДТ вызывает множество репродуктивных проблем. Многочисленные исследования указывают, что высокие уровни экспозиции ДДТ снижают плодовитость у самцов, а возможно и у самок, в том числе и у человека (Eskenazi et al., 2009).

Хлорорганические пестициды. Различные пестициды, включенные в Стокгольмскую конвенцию, в промышленных масштабах производившихся с 40-х гг XX в. в различных странах. К ним относятся гексахлорбензол (ГХБ), гексахлорциклогексан

(ГХЦГ) (гексахлоран, линдан), токсафен, хлордан, альдрин, диэлдрин, мирекс и др.

Токсафен (полихлоркамфен). Повсеместно распространенный инсектицид хлорорганического ряда. За период 50–90-х гг. прошлого века было произведено около 1,5 млн тонн токсафена. Наиболее широко он использовался в США и странах СССР при обработке плантаций орехов и овощей, при производстве и хранении шерсти, а также для защиты домашних животных от клещей (Никитин et al., 2016). В СССР производился в том числе в Чапаевске, Самарская область (Sheperchikov et al., 2008). Токсафен очень устойчив во внешней среде. Период его полураспада в почве составляет 12 лет. В опытах *in vitro* на культуре эстроген-чувствительных клеток рака молочной железы человека у токсафена были выявлены эстрогенные свойства, а также способность блокировать рецепторы к прогестерону и тестостерону (de Geus et al., 1999).

Гексахлорбензол (ГХБ). ГХБ является представителем фунгицидов хлорорганического ряда, используется для борьбы с грибковыми поражениями семян ржи и пшеницы. В качестве примеси может содержать диоксины и фураны. Благодаря длительному применению и высокой устойчивости к действию внешних факторов ГХБ – повсеместно распространенное соединение. С начала 70-х гг. XX в. началось сокращение, а затем и прекращение применения ГХБ, как химиката Стокгольмской конвенции, во многих странах, хотя это соединение до сих пор используется, в частности, как растворитель ряда пестицидов. В Чапаевске, Самарская область, ГХБ производился до 1987 г. (Revich et al., 2001).

В экспериментах на животных было показано, что ГХБ подавляет секрецию тестостерона и эстрадиола в яичниках свиней, блокируя экспрессию ферментов различных этапов стероидогенеза (Gregoraszczyk, Ptak, Rak-Mardyla, & Falandysz, 2011). Его влияние, как ХВНРЭС, на человека показано в дальнейших разделах.

Гексахлорциклогексан, ГХЦГ (гексахлоран, линдан). С 40-х гг. XX в. используется как инсектицид. Наиболее токсичен его изомер β-ГХЦГ, обладающий канцерогенными свойствами.

Токсикант производился и широко применялся в СССР. В частности, до 1987 г. производился в Чапаевске (Revich et al., 2001). С применением токсиканта связывают «стерилизацию почвы», на которой выращивались хлопчатник и другие культуры в бывших странах СССР Средней Азии. Из загрязненной окружающей среды ГХЦГ накапливался в организме людей. Грудное молоко женщин, проживающих в сельской местности, где произрастал хлопчатник, содержало 3470 нг/г липидов б-ГХЦГ, что в 17 раз превышало концентрацию этого пестицида в грудном молоке европейских женщин (Hooper et al., 1997). В 80-е гг. производство и использование ГХЦГ было прекращено в большинстве стран, в странах бывшего СССР – в начале 90-х гг.

Показано, что ГХЦГ может нарушать гомеостаз стероидных гормонов у мужчин из-за цитохром-опосредованного нарушения катаболизма тестостерона (International Agency for Research on Cancer, 2018). Также имеются данные о том, что ГХЦГ обладает способностью ингибировать трансактивацию рецептора прогестерона.

Диоксины и фураны.

Полихлорированные дибензо-п-диоксины (диоксины) и родственные им по структуре и действию дибензофураны (фураны) представляют собой искусственно синтезированный класс галогенизированных ароматических углеводородов с большим многообразием изомерного и гомологичного состава.

Обладая всеми свойствами стойких органических загрязнителей (стойкость, биоаккумуляция, возможность переноса на большие расстояния) диоксины отличаются от других СОЗ высокой токсичностью при действии в низкой концентрации. Высокая токсичность диоксинов обусловлена их способностью к активному взаимодействию с внутриклеточным арилгидрокарбонным рецептором (AhR), иногда называемым «диоксиновым».

Диоксины не являются целевым продуктом производства, а представляют собой промежуточные продукты различных химических реакций и попадают в окружающую среду в качестве примесей, содержащихся в готовой продукции. Диоксины и фураны образуются при производстве хлорорганических

пестицидов, в процессах нефтепереработки, металлургии, производства бумаги и т. п. Они непреднамеренно могут входить в состав жидких диэлектриков, теплоносителей, некоторых видов клеев, гидравлических жидкостей, содержатся в отбеливающих растворах, ряде красителей. Диоксины обнаруживаются в бытовых отходах, особенно в отходах медицинских учреждений. Эти соединения выделяются при горении бытового мусора и угля, лесных пожарах, содержатся в выхлопах автомобилей (Никитин et al., 2016). Значительное количество диоксинов образуется при техногенных инцидентах, сопровождающихся горением больших объемов веществ, содержащих хлор (упаковочная пленка, изделия из полимеров, в т. ч. бутылки, оплетка кабелей и т. п.). В настоящее время возрастающим по значению источником диоксинов становятся мусоросжигающие заводы, количество которых в мире увеличилось.

В России промышленные технологии, являющиеся источником диоксинов, особенно были развиты в городах Уфа, Чапаевск, Дзержинск, Братск, Усолье-Сибирское, Стерлитамак, Саянск и т.д. (Shelepchikov et al., 2008).

В частности, Чапаевск в 1999 году государственной экологической экспертизой был признан «зоной чрезвычайной экологической ситуации» из-за высокого уровня загрязнения окружающей среды и биологических организмов, включая человека, диоксинами, которые непреднамеренно образовывались в результате длительного производства хлорсодержащих продуктов.

Диоксины образовывались и на территориях, обрабатываемых хлорорганическими пестицидами. По данным исследований, проведенных в 90-х гг., содержание ТХДД в грудном молоке жительниц Казахстана, проживающих вблизи хлопковых плантаций, обрабатываемых хлорорганическими пестицидами, более чем в 10 раз превышало его содержание у американских женщин (Hooper et al., 1999).

Диоксины концентрируются в высших звеньях пищевых цепей и, поступая в организм, накапливаются в жировых тканях, в частности, грудном молоке, печени, жировой ткани и липидах крови, имея длительный период полураспада в 7-11 лет (M. Van

den Berg et al., 2006). Непосредственными источниками поступления диоксинов в организм является заглатывание пыли и прием в пищу жиросодержащих продуктов питания. Например, доказано увеличение концентрации диоксинов в крови детей Чапаевска при использовании местных продуктов (местного садоводства), потреблении местных рыбы, яиц и мяса, увеличении продолжительности проживания в Чапаевске, проживании менее 2 км от территории завода (Burns et al., 2009; Hauser et al., 2005).

В качестве объектов мониторинга путей экспозиции населения диоксинами используются домашняя пыль, воздух в домашних хозяйствах, местные продукты питания, включая рыбу, коровье молоко, яйца. Наилучшей матрицей, отражающей экспозицию населения и риски для экспозиции нескольким поколениям, является грудное молоко. Биомониторинг грудного молока на содержание стойких органических загрязнителей, включая диоксины, полихлорированные бифенилы (ПХБ) и хлорорганические пестициды, рекомендован Стокгольмской конвенцией (M. van den Berg et al., 2017) и включен в национальный план выполнения многих стран.

Мероприятия в рамках Стокгольмской конвенции, а также в локальных местах загрязнения, привели к уменьшению загрязнения диоксинами нашей планеты (M. van den Berg et al., 2017). Так, например, по данным биомониторинга, проводимого в Чапаевске в 1998, 2006-2007 (O. Sergeev et al., 2008) и 2019 гг., было показано, что в результате рекультивационных мероприятий можно снизить загрязнение в местах даже сильной контаминации диоксинами, что подтверждается снижением концентрации диоксинов в грудном молоке жительниц Чапаевска в 3.8 раза в 2007 году и продолжающемся снижении уровня диоксинов в 2019 году. Снижение загрязнения сопровождалось снижением преждевременной смертности (Vdovenko et al., 2017). В 2015 году Чапаевск был аккредитован Европейским бюро ВОЗ в рамках проекта «Здоровые города».

Показано, что являясь лигандом AhR рецептора, диоксины и диоксиноподобные соединения могут задействовать сигнальные пути других рецепторов, находящихся в ядре, в частности, PPAR γ

и эстрогеновые рецепторы (Safe, Wang, Porter, Duan, & McDougal, 1998), снижая секрецию эстрогенов.

Полихлорированные бифенилы (ПХБ). Широкий класс синтетических хлорорганических соединений, включенных в Стокгольмскую конвенцию. Представляют собой смесь хлорированных ароматических углеводородов родственного типа, характеризующихся наличием спаренных фенольных колец. Описано более 200 их разновидностей. По химической структуре и действию некоторые типы ПХБ сходны с диоксинами, действуя через арилгидрокарбонный рецептор (рецептор ароматических углеводородов, AhR).

ПХБ вводили в состав смазочных и гидравлических жидкостей, содержимого огнетушителей, конденсаторов, трансформаторов и других электроприборов, многих видов клеев, пластических масс и изделий из них, изолирующих материалов проводов и т. п. Широкое производство ПХБ началось в 30-е гг. XX в. в США и достигло максимума в конце 60-х гг. Всего в мире было произведено около 2 миллионов тонн ПХБ (Юфит, 2002). В конце 70-х – начале 80-х гг. в связи с выявившейся токсичностью ПХБ их производство во многих странах было прекращено. Однако ввиду их повсеместного распространения и исключительной устойчивости к деградации во внешней среде они до настоящего времени остаются одним из глобальных загрязнителей биосферы Земли (Никитин et al., 2016). И сейчас в грудном молоке женщин ПХБ обнаруживаются во всех обследованных регионах (H. van den Berg et al., 2017).

В России производство ПХБ осуществлялось до 1998 г. под марками «Совол», «Совтол» и «Гексол», которые использовались в конденсаторах. Согласно данным Б. Ревич и соавт. наблюдались повышенные концентрации ПХБ в почве огородов вблизи конденсаторного завода г. Серпухова (Московская обл.), в молоке, полученном от пасущихся в этом районе коров, и в грудном молоке работниц завода (Revich, Bobovnikova, Pleskachevskaya, Fetishchev, & Balyaykina, 1997).

Для ПХБ так же, как и для ДДТ, и для других СОЗ, характерен перенос на большие расстояния из теплых регионов в более

холодные. В крови и грудном молоке коренных жителей арктических регионов России обнаружены многие ПХБ, причем наблюдался схожий с ДДТ тренд повышения концентрации ПХБ в пуповинной крови младенцев в 2007 г по сравнению с 2001 г (Dudarev et al., 2011).

Некоторые ПХБ являются «ксеноэстрогенами», увеличивая экспрессию коактиваторов эстрогеновых рецепторов (La Merrill et al., 2020). Также некоторые ПХБ сходны по структуре с тиреоидными гормонами, и могут модифицировать действие последних посредством связывания со специфическими рецепторами тироксина, выступая в качестве агонистов или антагонистов. ПХБ оказывают также действие на транспорт тиреоидных гормонов, связываясь с тиреоглобулинами крови (La Merrill et al., 2020; Никитин et al., 2016).

Перфторированные соединения

Большая группа стойких синтетических химических соединений, пер- и полифторированных (пер- и полифторалкильных), имеющих несколько атомов фтора, присоединенных к алкильной цепи. Включает в себя более 3000 соединений (Wang, DeWitt, Higgins, & Cousins, 2017). Они производятся с 1940-х годов, используются для широкого круга потребительских товаров: пищевой упаковки, грязе- и водоотталкивающих покрытий для одежды, антипригарной посуды, пены для тушения пожаров, чистящих средств и других предметов быта.

Перфторированные соединения являются стойкими органическими загрязнителями и регулируются Стокгольмской конвенцией о СОЗ. Способны к биоаккумуляции, период полувыведения у них составляет 3-8 лет. Наиболее изученными являются PFOA и PFOS.

Как ХВНРЭС, перфторированные соединения способны связываться с эстрогеновыми рецепторами (Gore et al., 2015), доказана их связь с формированием ожирения у детей и взрослых, гестационного диабета у беременных, нарушением иммунитета (Kahn, Philippat, Nakayama, Slama, & Trasande, 2020).

Бисфенолы.

Промышленные химические вещества, используются в качестве отвердителя в изготовлении продуктов на основе пластмассы. Наиболее известный представитель – бисфенол А. Бисфенол А относится к многотоннажным продуктам химической промышленности, его глобальное производство превышает 5 млн. тонн. Он широко применяется в качестве мономера при производстве полимеров, таких как поликарбонатные и эпоксидные пластики и клеевые композиции. Эти полимерные материалы используются для производства широчайшего круга изделий: детских игрушек, пластиковых контейнеров, внутренних покрытий металлических банок для продуктов и напитков, материалов для зубных пломб, компакт-дисков, деталей для автомобилей и т.д. (Сергеев & Сперанская, 2014).

Бисфенол А обнаруживается в разнообразной упаковке и таре для продуктов питания, включая изделия из жесткого пластика и эпоксидные внутренние покрытия в консервных банках. До последних нескольких лет большинство жестких и пригодных для повторного применения пластиковых емкостей, таких как бутылки для воды, изготавливали из поликарбоната и содержали Бисфенол А. Сейчас уже широко доступны альтернативные продукты из других материалов, которые его не содержат (Gore, Crews, Doan, La Merrill, et al., 2014). В связи с растущей озабоченностью воздействием Бисфенола А на здоровье человека сейчас его применение в некоторых пластиковых емкостях (таких, как бутылочки для детского питания) во многих странах вообще запретили, а в других приступили к его добровольному сокращению или к постепенному выводу из оборота. Бисфенол А остается обычным компонентом эпоксидных смол, которыми покрывают внутреннюю поверхность консервных банок с супами, овощами, бобами и др. Такое покрытие имеет важное значение, поскольку помогает защитить содержимое банок от контакта с патогенами, которые способны вызывать серьезные пищевые отравления, такие как ботулизм (Gore, Crews, Doan, La Merrill, et al., 2014). Не все такие покрытия содержат Бисфенол А, но потребитель не может знать, в каких именно банках он есть, а в каких его нет. Бисфенол А может выщелачиваться из покрытий и

попадать в продукты питания, что приводит к экспозиции потребителей. К другим широко распространенным в быту товарам с Бисфенол А относятся поликарбонатные солнцезащитные очки, термобумага и пластиковые водопроводные трубы (Gore, Crews, Doan, La Merrill, et al., 2014).

Выщелачивание Бисфенола А усиливается внешними факторами, такими как тепло, солнечный свет и кислотность, так что кислые продукты (помидоры, например) скорее будут накапливать Бисфенола А из внутреннего покрытия консервных банок. Исследование продуктов питания в России, проведенное в 2011 году, подтвердило это предположение (Feshin et al., 2012). Наибольшая концентрация бисфенола А, 42,9 нг/г, была обнаружена в консервированных томатах. Бисфенол А был обнаружен в 81% (17 из 21) анализированных продуктов.

Известно, что такая обычная практика как разогрев продуктов в пластиковой таре в микроволновой печи или хранение бутылки с водой в автомобиле в жару приводят к усилению перехода Бисфенола А из тары в продукты. К другим возможным путям поступления относятся вдыхание или заглатывание загрязненной домашней пыли, а также чрескожная абсорбция при контакте с напечатанными на термобумаге чеками, которые содержат Бисфенол А (Gore, Crews, Doan, La Merrill, et al., 2014).

Бисфенол А используется в таком количестве самых разнообразных продуктов, что экспозицию этим веществом считают всеобщей и практически постоянной. В настоящее время бисфенол А обнаруживается у 94% детей и взрослых США (Stacy et al., 2016). В отличие от стойких ХВНРЭС, Бисфенол А быстро разрушается и не накапливается в организме, его период полувыведения составляет 4-5 часов в человеческом организме (Papalou et al., 2019), так что снижение экспозиции может привести к быстрому сокращению его содержания в организме. В нескольких исследованиях было показано, что элементарные изменения образа жизни, такие как уменьшение потребления в пищу консервированных продуктов и использования пластиковой тары, могут быстро привести к сокращению уровней Бисфенола А в моче и в других физиологических жидкостях (Martina, Weiss, & Swan, 2012).

Бисфенол А является одним из наиболее хорошо известных и изученных ХВНРЭС. Впервые его синтезировали в 1891 г., а уже в начале 1930-х годов было установлено, что он имеет эстрогенную активность, так что его воздействие на эндокринную систему известно уже несколько десятилетий. БФА может влиять на эстрогенную сигнальную систему через несколько различных механизмов. Он может связываться с эстрогенными рецепторами и стимулировать их, хотя и слабее чем естественные эстрогены. Экспозиция БФА, даже низкоуровневая, может изменять плотность эстрогенных рецепторов в тканях, например, в тканях мозга, что впоследствии может изменять чувствительность тканей к естественным эстрогенам (Cao, Mickens, McCaffrey, Leyrer, & Patisaul, 2012). Показано, что бисфенол А также выступает как антагонист андрогенного рецептора, влияет на эпигенетические изменения и ингибирует стероидогенез (La Merrill et al., 2020).

С учетом выявленного вредного воздействия бисфенола А предпринимаются попытки для внедрения в промышленность аналогов, в частности, других бисфенолов (бисфенол S и F, например), однако проблема состоит в том, что аналоги также могут обладать свойствами ХВНРЭС (Zhang et al., 2018).

Фталаты

Большая группа нестойких химических веществ – эфиров фталевой кислоты, используемых в качестве растворителей и пластификаторов, которые применяются для снижения жесткости поливинилхлорида (ПВХ), для добавления отдушек в продукты или для повышения гибкости пластмасс. Фталаты подразделяют на низкомолекулярные (3-6 атомов углерода в боковой цепи) и высокомолекулярные (> 6 атомов углерода в боковой цепи). Низкомолекулярные – это диметилфталаты (DMP), диэтилфталаты (DEP), дибутилфталаты (DBP), используются в качестве растворителей и связывания в продуктах личной гигиены, лаках, инсектицидах и в покрытиях (Benjamin et al., 2017). Высокомолекулярные фталаты – это диэтилгексилфталаты (DEHP), диизононил фталаты (DiNP), предназначены для добавления в пластмассы для придания им дополнительных свойств.

Фталаты обладают способностью переходить из материала, в котором они находятся, в соприкасающуюся с ними жидкость, в т. ч. в минеральную воду, соки, молоко и др. пищевые продукты, а также непосредственно в организм, например, при жевании детьми изделий из ПВХ: пустышек, игрушек и т. п. Основные пути поступления в организм: с пищей и пылью.

Попадая в организм, фталаты захватываются жировыми клетками, однако активной аккумуляции их в жировой ткани не происходит, они метаболизируются до моноэстеров, обладающих способностью к конъюгации с глюкуроновой кислотой, после чего выводятся из организма (Никитин et al., 2016). Их период полувыведения составляет около 12 часов (Gore et al., 2015).

Дибутилфталат имеет родство к эстрогеновым рецепторам (Gore et al., 2015). Ди-(2-этилгексил)фталат снижает экспрессию рецептора минералокортикоидов (альдостерона) в семенниках, а этот рецептор действует как положительный модулятор биосинтеза тестостерона (La Merrill et al., 2020). Считается, что многие фталаты и их метаболиты имеют антиандрогенные свойства, то есть действуют, нарушая выработку андрогенов (тестостерона). Поскольку андрогены необходимы для развития мужского организма, включая развитие гениталий, считается, что мальчики наиболее уязвимы к воздействию фталатов. В то же время, андрогены также играют важную роль и для женского организма, что делает фталаты опасными для здоровья человека независимо от пола (Никитин et al., 2016).

Низкомолекулярные фталаты считаются наиболее опасными для здоровья (Gore, Crews, Doan, La Merrill, et al., 2014). Опасные свойства фталатов привели к тому, что в 2004 году Европейский Союз запретил применение дибутилфталата (DBP) при производстве косметических средств и игрушек. Затем запрет распространился на диэтилгексафталат (DEHP), и бутиленбензилфталат (BBP), классифицированные как токсичные вещества. В Европейском Союзе диизонилфталат (DINP), диизодецилфталат (DIDP) и диноктилфталат (DNOP) также не используются при производстве игрушек и в большей части изделий из пластмасс.

В США с 2009 года также имеется запрет на использование

DEHP, DBP и BBP в концентрациях выше 0,1% в игрушках и средствах ухода за детьми. Под игрушками понимаются товары, с которыми играют дети в возрасте до 12 лет. Под средствами ухода за детьми подразумеваются различные средства, предназначенные для ухода за детьми до 3 лет.

Однако, как выяснилось, перечисленные выше фталаты заменяют на другие, например, диизононилфталаты (DINP), диизодецилфталаты (DIDP), которые также могут негативно воздействовать на эндокринную систему человека (Gore et al., 2015). Использование DiNP в игрушках, напольных покрытиях и ПВХ возросло за последние годы на 150%. В то же время в Калифорнии DiNP был включен в список веществ, приводящих к раковым заболеваниям, и производители обязаны использовать предупредительную маркировку на товарах, содержащих данное вещество (Сергеев & Сперанская, 2014).

В России и других странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) на сегодняшний момент регулируются только дибутилфталат, диметилфталат, диоктилфталат и диэтилфталат. В ходе обсуждения изменений в технический регламент Таможенного союза "О безопасности продукции, предназначенной для детей и подростков" (ТР ТС 007/2011) эксперты, в частности, предложили дополнить этот список следующими видами фталатов: диэтилгексилфталат, бензилбутилфталат, диизононилфталат, диизодецилфталат, диноктилфталат, диизобутилфталат.

В России в настоящий момент обсуждается национальный стандарт ГОСТ Р «Безопасность игрушек. Часть 6. Определение содержания некоторых фталатов в игрушках и изделиях для детей» (ISO 8124-6:2018, IDT).

Фталаты обнаруживаются в:

- Шампунях, лосьонах, лаке для ногтей и в других средствах личной гигиены;
- Косметике;
- Товарах для детей, включая лосьоны, шампуни, присыпки и прорезыватели для зубов;
- Детских игрушках;

- Ароматизированных продуктах, таких как свечи, моющие средства и освежители воздуха;
- Автомобилях;
- Медицинском оборудовании, включая трубки, емкости для крови и пластик в отделениях интенсивной терапии новорожденных;
- Строительных материалах, включая покрытия для пола (так называемый линолеум из ПВХ), обои, краски, клеи и адгезивные составы;
- Кишечнорастворимых покрытиях для капсул лекарственных препаратов;
- Продуктах для рисования и художественного творчества, включая краски, глину, воск и чернила.

В 2018 году общественные организации из стран ЕАЭС опубликовали итоги анализа игрушек на наличие десяти самых распространённых видов фталатов (<http://awhhe.am/wp-content/uploads/2014/02/doklad-Green-Peace-ptalat.pdf>).

Для более чем трети образцов (6 из 16 образцов) концентрация фталатов превышает значения, допустимые в странах (например, в Евросоюзе), где приняты ограничения на присутствие определённых фталатов в игрушках в концентрации более 0,1% от массы каждого компонента игрушки. Для четырёх из этих образцов, закупленных в Армении, России, Казахстане и Беларуси, концентрации ди(2-этилгексил)фталата (DEHP) находились в диапазоне 26–32 % по массе, что в 260–320 раз соответственно превышает европейские нормы безопасности. В одной из 16 игрушек были найдены высокие уровни двух других фталатов, диизобутилфталата (DiBP), запрещенного в ЕАЭС, концентрация которого составила 19 % по массе, и DnBP.

7. НА ЧТО ВЛИЯЮТ ХВНРЭС? КАК ИХ РАСПОЗНАТЬ? С КАКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОГУТ БЫТЬ СВЯЗАНЫ?

Интерес и доказательная база научного сообщества по проблеме влияния ХВНРЭС на здоровье человека и животного мира неуклонно растет. При поиске научных статей по словосочетанию «endocrine disrupti*» база PubMed в августе 2020 года возвращает 9526 научных статей, причем количество статей ежегодно увеличивается.

Изучение неблагоприятного влияния ХВНРЭС на живые организмы проводится несколькими принципиально разными научными направлениями исследований (Таблица 3).

Таблица 3

Научные методы изучения влияния ХВНРЭС

Предмет изучения	Субстрат изучения	На какие вопросы отвечают
Воздействие на синтез, секрецию гормонов, связывание с рецепторами in vitro	Культуры клеток и тканей человека и животных	Есть ли свойства ХВНРЭС? Механизмы действия
Неблагоприятные эффекты на животных (токсикологические исследования)	Экспериментальные животные	Какие дозы ХВНРЭС, при каком периоде воздействия, к каким неблагоприятным эффектам у животных приводят
Неблагоприятные эффекты на человека (эпидемиологические исследования)	Группы людей, субпопуляции, популяции	Какие дозы ХВНРЭС, при каком периоде воздействия, к каким неблагоприятным эффектам у человека приводят

Для того, чтобы определить наличие у того или иного химиката свойств ХВНРЭС, проводится серия экспериментов in vitro с культурами клеток. Требования к подобным экспериментам и количество химикатов, в отношении которых необходимо проводить такой скрининг, в различных странах отличаются. Например, в странах Европейского Союза действует Руководство

по идентификации ХВНРЭС в контексте нормативных требований Европейского Союза от 2018 года (European Chemical et al., 2018). В соответствии с Программой скрининга ХВНРЭС Агентства окружающей среды США, более 10 000 химических веществ подлежат первичному скринингу для оценки потенциальной эндокринной активности. Этот огромный список включает примерно 6000 загрязнителей питьевой воды, примерно 1000 активных ингредиентов пестицидов и примерно 5000 инертных ингредиентов, причем эти списки химических веществ частично совпадают (U.S. EPA, 2012). Однако следует признать, что на данный момент общепринятого систематического метода интеграции всех методов и полученной информации для выявления опасностей ХВНРЭС не существует. Совсем недавно был опубликован Консенсус группы экспертов, в котором предлагаются 10 ключевых характеристик ХВНРЭС, позволяющих идентифицировать их опасность (La Merrill et al., 2020). Такой же подход использовался в своё время для разработки характеристик канцерогенности химических веществ.

По мнению международной группы экспертов к ключевым характеристикам, по которым оценивают способность химических веществ нарушать работу эндокринной системы, относятся следующие:

1. Активируют или взаимодействуют с рецепторами гормонов в клетках-мишенях.
2. Выступают в роли антагонистов гормональных рецепторов, блокируя действие эндогенных гормонов в клетках-мишенях.
3. Нарушают экспрессию рецепторов гормонов.
4. Нарушают трансдукцию последующего сигнала от гормональных рецепторов в клетках-мишенях.
5. Индуцируют эпигенетические модификации в клетках, синтезирующих гормоны или в клетках-мишенях.
6. Нарушают синтез гормонов.
7. Нарушают транспорт гормонов через клеточные мембраны для оказания своего биологического эффекта.
8. Нарушают распределение гормонов в организме или

концентрацию циркулирующих гормонов.

9. Нарушают метаболизм гормонов или их выведение.

10. Нарушают жизненную программу гормонопродуцирующих клеток или клеток-мишеней.

Учитывая многообразие потенциальных взаимодействий с эндокринной системой и огромное количество химических веществ, подлежащих тестированию, существуют экономические сложности внедрения таких комплексных подходов. Предпринимаются попытки снизить стоимость скрининга путем разработки оптимальных методик определения эндокринной активности химических веществ. Наиболее распространены методики определения активности взаимодействия химикатов с эстрогеновыми рецепторами (Mansouri et al., 2020) и андрогенным рецептором (Judson et al., 2020). Внедряются технологии машинного обучения для более точного и дешевого предсказания эндокринной активности химикатов (Zorn et al., 2020).

Исходя из «принципов предосторожности», *in vitro* методики хороши на этапах, предшествующих промышленному внедрению тех или иных химических веществ. Однако, тысячи химических веществ уже введены в оборот. Для того, чтобы доказать взаимосвязь между распространенными химическими веществами и неблагоприятными эффектами на здоровье, необходимы *in vivo* исследования, экспериментальные – на животных, и наблюдательные эпидемиологические – на человеке.

Доказательная база чаще строится на первичных находках, полученных после экспериментов на животных (Patisaul, Fenton, & Aylor, 2018), затем инициируются эпидемиологические исследования среди людей. Вместе с тем, надо признать, что традиционные методы, разработанные в токсикологии с использованием экспериментальных животных более 50 лет назад, имеют свои недостатки при определении вреда от химического вещества со свойствами ХВНРЭС:

- высокая стоимость,
- высокие трудозатраты и длительность тестирования,
- этические проблемы, вызванные необходимостью

использования сотен и тысяч лабораторных животных,

- низкая способность предсказывать токсические эффекты у людей,
- низкая чувствительность методов, приводящая к их неспособности регистрировать слабые эффекты, отложенные эффекты, эффекты низких доз, эффекты на разных возрастных группах и т.д.

С точки зрения доказательности, наиболее ценными являются данные, полученные в ходе эпидемиологических исследований. К настоящему времени накоплено достаточно данных о вредном влиянии различных типов ХВНРЭС на нарушение репродукции, нейрокогнитивные процессы, возникновение различных заболеваний, включая метаболические (ожирение и диабет) и онкологические заболевания (Diamanti-Kandarakis et al., 2009; Gore et al., 2015; La Merrill et al., 2020; R. Thomas Zoeller & Heindel, 2017).

Лидером предметного и масштабного обсуждения проблем, связанных с ХВНРЭС, является Американское общество эндокринологов (Endocrine Society). В 2009 году оно опубликовало первое научное руководство, посвященное ХВНРЭС, ставшее знаковым в этой области научных знаний (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Впоследствии, учитывая большое количество доказательных работ, опубликованных в течение последних двух десятилетий, Американское общество эндокринологов существенно обновило свое руководство, которое является на данный момент наиболее полным обзором фактов о неблагоприятном влиянии ХВНРЭС на здоровье (Gore et al., 2015). Данное руководство размещено на 150 страницах и включает 1322 источника литературы.

Перечислим разделы, в которых детальнейшим образом описываются факты взаимосвязи ХВНРЭС и различных заболеваний у животных и человека.

ХВНРЭС и ожирение

ХВНРЭС и сахарный диабет 2 типа

ХВНРЭС и сахарный диабет 1 типа

ХВНРЭС и сердечно-сосудистые заболевания

ХВНРЭС и яичники

ХВНРЭС и матка, влагалище
ХВНРЭС и передняя доля гипофиза
ХВНРЭС и женский менструальный цикл
ХВНРЭС и беременности\роды
ХВНРЭС и половое развитие
ХВНРЭС и гипоспадия
ХВНРЭС и крипторхизм
ХВНРЭС и рак яичек
ХВНРЭС и качество семени
ХВНРЭС и рак молочной железы
ХВНРЭС и рак матки и яичников
ХВНРЭС и рак предстательной железы
ХВНРЭС и заболевания щитовидной железы
ХВНРЭС и нейрокогнитивные нарушения

В августе 2020 года в авторитетном журнале «Ланцет» опубликована серия статей о современном понимании взаимосвязи воздействия ХВНРЭС и неблагоприятных исходов здоровья (возникновения болезней) (Kahn et al., 2020), а также о влиянии ХВНРЭС на общественное здоровье и экономику (Kassotis et al., 2020). Авторы отмечают, что на данный момент доказательства особенно убедительны в отношении взаимосвязи между перфторированными соединениями и ожирением у детей и взрослых, нарушением толерантности к глюкозе, гестационным диабетом, снижением веса при рождении, снижением качества семени, синдромом поликистозных яичников, эндометриозом и раком груди. Также существуют доказательства связи между бисфенолами и диабетом у взрослых, снижением качества семени и синдромом поликистозных яичников. Фталаты связаны с недоношенностью, уменьшение аногенитального размера у мальчиков, детским ожирением и нарушением толерантности к глюкозе. Накоплены доказательства о нейрокогнитивных нарушениях и синдроме дефицита внимания у детей после пренатального воздействия бисфенола А, фосфорорганических пестицидов и полибромированных антипиренов (Kahn et al., 2020).

Для более детального описания влияния ХВРНЭС на здоровье воспользуемся научными находками, полученными в ходе масштабного когортного проспективного исследования, проводимого в России, «Russian Children's Study» (Исследование детского здоровья) (O. Sergeyev et al., 2017). Это исследование является уникальным по ряду своих характеристик:

- Проводится в России в течение восемнадцати лет.
- Под наблюдением находятся мальчики/подростки/молодые мужчины, представляющие популяцию определенных годов рождения одного города.
- Изучается физиология и биологические маркеры роста, физического и полового развития, репродуктивного здоровья, включая параметры качества семени.
- Исследуется связь с широким перечнем химических веществ, действующих в течение уязвимого «окна» - перипубертатного периода.
- Перечень изучаемых ХВРНЭС включает в себя как стойкие (диоксины, ПХБ, хлорорганические пестициды, свинец), так и нестойкие химические вещества со свойствами влияния на эндокринную систему (фталаты)
- Создан биобанк образцов.

Это исследование проводится в городе Чапаевск, Самарская область. В этом городе с 1962 по 1987 г. на химическом заводе производились хлорорганические пестициды, включая линдан (смесь гексахлорциклогексанов (ГХЦГ), гексахлорбензол (ГХБ), пентахлорфенол и токсафен (полихлоркамфен) (Revich et al., 2001), а в 2003 г. завод полностью остановил выпуск своей продукции. Хроническое воздействие СОЗ и ХВРНЭС разных уровней, от низких до высоких, на протяжении десятилетий и малая мобильность населения Чапаевска позволяют наиболее тщательно исследовать влияние этих токсикантов на эндокринную и репродуктивную систему населения. Для проведения исследования была сформирована когорта из 516 семей и организовано ежегодное наблюдение за комплексом показателей здоровья на протяжении длительного времени с

использованием стандартизованных методов обследования.

Основные научные выводы взаимосвязи перипубертатного воздействия различных ХВНРЭС на здоровье и биомаркеры представлены в таблице 4

Таблица 4

**Связь ХВНРЭС со здоровьем по данным
Russian Children's Study**

ХВНРЭС, уровни воздействия	Исходы Russian Children's Study
Свинец, низкий уровень	Задержка появления первых половых признаков (Williams et al., 2010)
	Задержка роста, физического развития (Burns et al., 2017)
	Снижение ИПФР-1 (Fleisch et al., 2013)
	Задержка наступления половой зрелости (Williams et al., 2019)
Диоксины, умеренно высокий уровень	Задержка появления первых половых признаков (Burns et al., 2016; Korrick et al., 2011)
	Задержка наступления половой зрелости (Burns et al., 2016)
	Ухудшение качества семени (Minguez-Alarcon et al., 2017)
	Задержка роста, физического развития (Burns et al., 2011; Burns et al., 2020)
Пестициды, высокий уровень	Изменение профиля метилирования ДНК сперматозоидов (Pilsner et al., 2018)
	Задержка появления первых половых признаков (Lam et al., 2014)
	Задержка наступления половой зрелости (Lam et al., 2015)
	Задержка роста, физического развития (Burns et al., 2012)
Фталаты, средний уровень	Ухудшение качества семени (Abou Ghayda et al., 2020)
	Задержка появления первых половых признаков (в печати)
	Ухудшение качества семени (в печати)

8. ПРОБЛЕМА ВЛИЯНИЯ ХВНРЭС В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, несомненно, оказывает влияние абсолютно на все сферы современной жизни, в том числе, и на воздействие ХВНРЭС на здоровье. Вместе с тем, и сами ХВНРЭС вносят свой вклад в неблагоприятное течение пандемии, вероятно, повышая уязвимость людей к инфекции и способствуя протеканию более тяжелых случаев. На настоящий момент убедительных данных этому пока нет, слишком мало времени прошло с момента распространения инфекции. Но по аналогии доказанного влияния ХВНРЭС (фталатов, бисфенолов, перфторированных соединений) на иммунную систему (Bansal, Henaо-Mejia, & Simmons, 2018; Grandjean, 2018) и роли ХВНРЭС в протекании инфекции и реакции на вакцинацию при гриппе (Looker et al., 2014), можно думать о похожем воздействии и в случае с новой коронавирусной инфекцией.

По мнению Линды Бирнбаум, почетного директора Национального института наук об окружающей среде США (NIENS USA), рост хронических неинфекционных заболеваний - ожирения, диабета, астмы, сердечно-сосудистых заболеваний и рака - связан с хроническим низко-дозовым воздействием ХВНРЭС (<https://www.healthandenvironment.org/webinars/96526>). Эти заболевания делают людей, особенно пожилых, более уязвимыми для возникновения COVID-19. При наличии ожирения, диабета, астмы и сердечно-сосудистых заболеваний COVID-19 протекает тяжелее. Количество осложнений, в том числе фатальных, при хронических неинфекционных заболеваниях также существенно больше.

Для того, чтобы понять, как новая коронавирусная инфекция влияет на воздействие химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы, на человека, рассмотрим два новых, затронувших каждого человека, жизненных правила, которые возникли в период пандемии.

Ношение средств индивидуальной защиты – масок для лица.

Знаем ли мы химический состав тех конкретных масок,

которыми в огромном количестве в условиях жесточайшего дефицита времени должен был быть обеспечен рынок, и которые мы носим ежедневно, в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>)? Скорее всего, нет. Во всяком случае, на август 2020 г. не удалось найти ни одного исследования о контаминации медицинских масок вредными химическими веществами, такими как бисфенолы и фталаты.

Медицинские маски производятся из пластика. Но ведь пластик пластику рознь. Чаще всего маски изготавливаются из относительно безопасного полипропилена. Относительно безопасны также маски, произведенные из полиэтилена. Но маски также могут быть произведены из вредных полистирола, и поликарбоната (<https://www.thomasnet.com/articles/other/how-surgical-masks-are-made/>)!

Мы вдыхаем воздух ежедневно через маски в течение многих часов (Desai & Mehrotra, 2020). Привнесим ли мы дополнительное негативное воздействие от химикатов, которые находятся в масках? Пока на этот вопрос нет убедительного ответа, но интуитивно мы понимаем, что ношение медицинских масок в течение многих часов может быть небезопасно с точки зрения воздействия содержащихся в самих масках химических веществ.

Сидим дома во время карантина

Во время карантина мы вынуждены больше времени проводить дома, а прогулки на свежем воздухе очень ограничены. Это означает, что мы больше дышим воздухом помещений, а именно воздухом своего дома. Дома нас окружает большое количество предметов, а также строительные материалы, которые использовались при отделке помещений. Многие предметы содержат ХВНРЭС. Любой ПВХ-материал обычно содержит и фталаты. Если у вас дома использовались ПВХ-панели, ПВХ-линолеум, то можно предполагать, что ежедневно вы подвергаетесь воздействию фталатов, которые содержатся в домашней пыли. Домашняя пыль также может содержать бромированные антипирены, добавляемые в мебель или

оргтехнику. С домашней пылью также поступает в организм и перфторированные соединения, добавляемые, например, в одежду.

9. КАК ЛЮДИ МОГУТ СНИЗИТЬ ВОЗДЕЙСТВИЕ?

Реалии сегодняшнего времени таковы, что обычный человек окружен большим количеством химических веществ, которые могут действовать как индивидуально, так и в составесмесей, усиливая тем самым неблагоприятные эффекты. О части химических веществ производитель сообщает на упаковке, часть попадает в продукты и товары непреднамеренно. В таких условиях совсем непросто предотвращать или уменьшать воздействие химических веществ со свойствами нарушения работы эндокринной системы. По мнению ведущих экспертов, основные и наиболее действенные усилия для снижения воздействия должны предприниматься на международном и государственном уровне (Kassotis et al., 2020; Muncke et al., 2020; Trasande et al., 2018). Тем не менее, ряд практических советов для населения можно использовать, **особенно в жизненные периоды большей уязвимости к ХВНРЭС.**

По продуктам питания

- Лучше употреблять продукты без вторичной обработки.
- Отдавайте предпочтение самостоятельно приготовленной пище из тех продуктов, которые вы знаете. Чаще готовьте сами!
- Используйте больше свежих фруктов и овощей.
- Мойте все фрукты и овощи, которые нельзя очистить, под проточной водой.
- Избегайте употребления «обработанного» мяса, особенно в периоды большей уязвимости (беременность, подготовка к зачатию). Под обработанным мясом понимается любое мясо, которое было модифицировано либо для улучшения его вкуса, либо для продления срока годности. Методы обработки мяса включают засолку, отверждение, ферментацию и копчение (Bouvard et al., 2015).
- Употребляйте менее жирные сорта мяса и птицы, так как в жире могут накапливаться жирорастворимые стойкие органические загрязнители, одновременно

обладающие свойствами ХВНРЭС (Domingo & Nadal, 2016).

- Избегайте микроволнового разогревания пищи и напитков (особенно детское питание, молочную смесь и сцеженное материнское молоко) в пластиковой посуде (Trasande et al., 2018).

- Не помещайте пластик в посудомоечные машины.

- По возможности, избегайте использования пластиковой посуды, используя металлическую или стеклянную, особенно в жаркую погоду или в случаях, когда посуда нагревается.

- Обращайте внимание на коды переработки, обозначающие тип пластика (обычно они находятся на дне упаковки). Избегайте использования пластика с кодами 3 (ПВХ и фталаты), 6 (полистирол) и 7 (бисфенолы) (Trasande et al., 2018). Пластик с кодом 5 (полипропилен), 2 (полиэтилен высокой плотности), 4 (полиэтилен низкой плотности) относительно безопасен.

- Воздерживайтесь от использования одноразового пластика

- Старайтесь использовать преимущественно фильтрованную воду, нежели бутилированную

- Если занимаетесь садоводством, старайтесь не использовать синтетические пестициды. Старайтесь избегать товаров из ПВХ в вашем доме (линолеумы, панели с ПВХ)

- Избегайте товаров, на этикетках которых увидите такие ингредиенты, как ВВР (бутилфенилфталат), DBP (дибутилфталат), DEHP (диэтилгексилфталат), DEP (диэтилфталат), DHP (ди-н-гексилфталат), DIDP (диизоцедилфталат)

- Старайтесь не покупать детям товары и игрушки из ПВХ. Особое внимание здесь стоит обратить на игрушки, которые будут впоследствии нагреваться (в горячей воде, при запекании в духовке).

- Не покупайте пустышки и прорезыватели из ПВХ, ведь они требуют стерилизации или кипячения, при этом

фталаты будут сильнее выделяться, так как они не связаны химической формулой с материалом.

Девочки-подростки и женщины в уязвимые периоды (подготовка к зачатию, беременность, период кормления грудью)

- Старайтесь вдумчиво относиться к использованию косметики: используйте её только тогда, когда это реально необходимо (особенно девушки-подростки).

- При необходимости использования противозачаточных средств не применяйте гормональные контрацептивы, если нет для этого специальных показаний врача. Даже если врач назначает гормональные противозачаточные средства, постарайтесь обсудить с ним ваше беспокойство о целесообразности такого назначения и возможных неблагоприятных последствиях приема гормональных препаратов через много лет.

В период профилактики распространения вирусных инфекций, в частности, новой коронавирусной инфекции COVID-19

- Используйте преимущественно такие средства индивидуальной защиты (СИЗ), которые не увеличивают вероятность экспозиции ХВНРЭС. Лучше всего для этих целей подойдут тканевые многоразовые маски.
- В период жестких карантинных мер, когда вы вынуждены находиться дома: старайтесь чаще делать влажную уборку, убирая пыль, в которой накапливаются летучие нестойкие ХВНРЭС из окружающих предметов; и чаще проветривать ваши жилые помещения.
- Помните о неспецифических профилактических мероприятиях, универсально эффективных и от инфекционных, и от неинфекционных заболеваний, и от воздействия химических веществ – это регулярная физическая активность – даже в домашних условиях.

- В период ослабления карантинных мер – старайтесь больше проводить времени на свежем воздухе с соблюдением социальной дистанции и избегая общественных мест со скоплением людей.

Список литературы

- Abou Ghayda, R., Sergeev, O., Burns, J. S., Williams, P. L., Lee, M. M., Korrick, S. A., . . . Mínguez-Alarcón, L. (2020). Peripubertal serum concentrations of organochlorine pesticides and semen parameters in Russian young men. *Environment International*, *144*, 106085. doi:10.1016/j.envint.2020.106085
- Bansal, A., Henao-Mejia, J., & Simmons, R. A. (2018). Immune System: An Emerging Player in Mediating Effects of Endocrine Disruptors on Metabolic Health. *Endocrinology*, *159*(1), 32-45. doi:10.1210/en.2017-00882
- Barker, D. J. (2007). The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*, *261*(5), 412-417. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x
- 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. *J Hazard Mater*, *340*, 360-383. doi:10.1016/j.jhazmat.2017.06.036
- Bergman, A., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K. A., & Zoeller, R. T. (2012). *State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012*, ISBN: 978-92-807-3274-0 (UNEP) and 978 92 4 150503 1 (WHO). Retrieved from Geneva, Switzerland:
- Bergman, A., Heindel, J. J., Kasten, T., Kidd, K. A., Jobling, S., Neira, M., . . . Woodruff, T. J. (2013). The impact of endocrine disruption: a consensus statement on the state of the science. *Environ Health Perspect*, *121*(4), A104-106. doi:10.1289/ehp.1205448
- Bouvard, V., Loomis, D., Guyton, K. Z., Grosse, Y., Ghisssassi, F. E., Benbrahim-Tallaa, L., . . . International Agency for Research on Cancer Monograph Working, G. (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*, *16*(16), 1599-1600. doi:10.1016/S1470-2045(15)00444-1
- Burns, J. S., Lee, M. M., Williams, P. L., Korrick, S. A., Sergeev, O., Lam, T., . . . Hauser, R. (2016). Associations of Peripubertal Serum Dioxin and Polychlorinated Biphenyl Concentrations with Pubertal Timing among Russian Boys. *Environ Health Perspect*, *124*(11), 1801-1807. doi:10.1289/EHP154
- Burns, J. S., Williams, P. L., Lee, M. M., Revich, B., Sergeev, O., Hauser, R., & Korrick, S. A. (2017). Peripubertal blood lead levels and growth among Russian boys. *Environ Int*, *106*, 53-59. doi:10.1016/j.envint.2017.05.023
- Burns, J. S., Williams, P. L., Sergeev, O., Korrick, S., Lee, M. M., Revich, B., . . . Hauser, R. (2011). Serum dioxins and polychlorinated biphenyls are associated with growth among Russian boys. *Pediatrics*, *127*(1), e59-68.

doi:10.1542/peds.2009-3556

- Burns, J. S., Williams, P. L., Sergeev, O., Korrick, S., Lee, M. M., Revich, B., . . . Hauser, R. (2009). Predictors of serum dioxins and PCBs among peripubertal Russian boys. *Environ Health Perspect*, *117*(10), 1593-1599. doi:10.1289/ehp.0800223
- Burns, J. S., Williams, P. L., Sergeev, O., Korrick, S. A., Rudnev, S., Plaku-Alakbarova, B., . . . Lee, M. M. (2020). Associations of peri-pubertal serum dioxins and polychlorinated biphenyls with growth and body composition among Russian boys in a longitudinal cohort. *Int J Hyg Environ Health*, *223*(1), 228-237. doi:10.1016/j.ijheh.2019.08.008
- Burns, J. S., Williams, P. L., Sergeev, O. S., Korrick, S. A., Lee, M. M., Revich, B., . . . Hauser, R. (2012). Serum concentrations of organochlorine pesticides and growth among Russian boys. *Environ Health Perspect*, *120*(2), 303-308. doi:10.1289/ehp.1103743
- Cao, J., Mickens, J. A., McCaffrey, K. A., Leyrer, S. M., & Patisaul, H. B. (2012). Neonatal Bisphenol A exposure alters sexually dimorphic gene expression in the postnatal rat hypothalamus. *Neurotoxicology*, *33*(1), 23-36. doi:10.1016/j.neuro.2011.11.002
- de Geus, H. J., Besselink, H., Brouwer, A., Klungsoyr, J., McHugh, B., Nixon, E., . . . de Boer, J. (1999). Environmental occurrence, analysis, and toxicology of toxaphene compounds. *Environ Health Perspect*, *107 Suppl 1*, 115-144. doi:10.1289/ehp.99107s1115
- Desai, A. N., & Mehrotra, P. (2020). Medical Masks. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.2331
- di Domenico, A., Cerlesi, S., & Ratti, S. (1990). A two-exponential model to describe the vanishing trend of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) in the soil at Seveso, northern Italy. *Chemosphere*, *20*(10-12), 1559-1566. doi:10.1016/0045-6535(90)90313-i
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J. P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., . . . Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, *30*(4), 293-342. doi:10.1210/er.2009-0002
- Diethylstilbestrol (DES) and Cancer. (2011, 05.10.2011). Retrieved from <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/hormones/des-fact-sheet#r4>
- Domingo, J. L., & Nadal, M. (2016). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat: What about environmental contaminants? *Environ Res*, *145*, 109-115. doi:10.1016/j.envres.2015.11.031
- Dudarev, A. A., Chupakhin, V. S., Ivanova, Z. S., & Lebedev, G. B. (2011). [The

- blood levels of stable toxic substances in the native residents of costal Chukotka and their children's infection morbidity]. *Gig Sanit*(4), 26-30.
- Eskenazi, B., Chevrier, J., Rosas, L. G., Anderson, H. A., Bornman, M. S., Bouwman, H., . . . Stapleton, D. (2009). The Pine River statement: human health consequences of DDT use. *Environ Health Perspect*, *117*(9), 1359-1367. doi:10.1289/ehp.11748
- European Chemical, A., European Food Safety Authority with the technical support of the Joint Research, C., Andersson, N., Arena, M., Auteri, D., Barmaz, S., . . . Van der Linden, S. (2018). Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. *EFSA J*, *16*(6), e05311. doi:10.2903/j.efsa.2018.5311
- Feshin, D. B., Fimushkin, P. V., Brodskii, E. S., Shelepchikov, A. A., Mir-Kadyrova, E. Y., & Kalinkevich, G. A. (2012). Determination of bisphenol A in foods as 2,2-bis-(4-(isopropoxycarbonyloxy)phenyl)propane by gas chromatography/mass spectrometry. *Journal of Analytical Chemistry*, *67*(5), 460-466. doi:10.1134/s1061934812030057
- Fleisch, A. F., Burns, J. S., Williams, P. L., Lee, M. M., Sergeyev, O., Korrnick, S. A., & Hauser, R. (2013). Blood lead levels and serum insulin-like growth factor 1 concentrations in peripubertal boys. *Environ Health Perspect*, *121*(7), 854-858. doi:10.1289/ehp.1206105
- Foster, W. G. (1995). The reproductive toxicology of Great Lakes contaminants. *Environ Health Perspect*, *103 Suppl 9*, 63-69. doi:10.1289/ehp.95103s963
- Giusti, R. M., Iwamoto, K., & Hatch, E. E. (1995). Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med*, *122*(10), 778-788.
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., . . . Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*, *36*(6), E1-E150. doi:10.1210/er.2015-1010
- Gore, A. C., Crews, D., Doan, L. L., La Merrill, M., Patisaul, H. B., & Zota, A. R. (2014). *Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs). A Guide for Public Interest Organizations and Policy-Makers* Retrieved from <http://www.ipen.org/documents/introduction-endocrine-disrupting-chemicals-edcs>
- Gore, A. C., Crews, D., Doan, L. L., Merrill, M. L., Patisaul, H. B., & Zota, A. R. (2014). *Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCs)*. Retrieved from <http://ipen.org/documents/introduction-endocrine-disrupting-chemicals-edcs>
- Grandjean, P. (2018). Delayed discovery, dissemination, and decisions on intervention in environmental health: a case study on immunotoxicity of perfluorinated

- alkylate substances. *Environ Health*, 17(1), 62. doi:10.1186/s12940-018-0405-y
- Gregoraszczuk, E. L., Ptak, A., Rak-Mardyla, A., & Falandysz, J. (2011). Differential accumulation of HCBz and PeCBz in porcine ovarian follicles and their opposing actions on steroid secretion and CYP11, CYP17, 17beta-HSD and CYP19 protein expression. A tissue culture approach. *Reprod Toxicol*, 31(4), 494-499. doi:10.1016/j.reprotox.2011.01.006
- Hägström, M., & Richfield, D. (2014). Diagram of the pathways of human steroidogenesis. *WikiJournal of Medicine*
- Hauser, R., Williams, P., Altshul, L., Korrick, S., Peeples, L., Patterson, D. G., Jr., . . . Sergeev, O. (2005). Predictors of serum dioxin levels among adolescent boys in Chapaeensk, Russia: a cross-sectional pilot study. *Environ Health*, 4(1), 8. doi:10.1186/1476-069X-4-8
- Herbst, A. L., Ulfelder, H., & Poskanzer, D. C. (1971). Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*, 284(15), 878-881. doi:10.1056/NEJM197104222841604
- Hicks, H. E. (1996). The Great Lakes: a historical overview. *Toxicol Ind Health*, 12(3-4), 303-313. doi:10.1177/074823379601200303
- Ho, S. M., Cheong, A., Adgent, M. A., Veevers, J., Suen, A. A., Tam, N. N. C., . . . Williams, C. J. (2017). Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. *Reprod Toxicol*, 68, 85-104. doi:10.1016/j.reprotox.2016.07.011
- Holdrinet, M. V., Braun, H. E., Frank, R., Stopps, G. J., Smout, M. S., & McWade, J. W. (1977). Organochlorine residues in human adipose tissue and milk from Ontario residents, 1969-- 1974. *Can J Public Health*, 68(1), 74-80.
- Hooper, K., Chuvakova, T., Kazbekova, G., Hayward, D., Tulenova, A., Petreas, M. X., . . . Grassman, J. (1999). Analysis of breast milk to assess exposure to chlorinated contaminants in Kazakhstan: sources of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) exposures in an agricultural region of southern Kazakhstan. *Environ Health Perspect*, 107(6), 447-457. doi:10.1289/ehp.99107447
- Hooper, K., Hopper, K., Petreas, M. X., She, J., Visita, P., Winkler, J., . . . Hopper, K. (1997). Analysis of breast milk to assess exposure to chlorinated contaminants in Kazakstan: PCBs and organochlorine pesticides in southern Kazakstan. *Environ Health Perspect*, 105(11), 1250-1254. doi:10.1289/ehp.971051250
- Hoover, R. N., Hyer, M., Pfeiffer, R. M., Adam, E., Bond, B., Chevillie, A. L., . . . Troisi, R. (2011). Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med*, 365(14), 1304-1314.

doi:10.1056/NEJMoa1013961

- International Agency for Research on Cancer. (2018). *DDT, lindane and 2,4-D. IARC Working Group. Lyon; 2–9 June 2015.* (Vol. 113): IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
- Jarrell, J. F., Villeneuve, D., Franklin, C., Bartlett, S., Wrixon, W., Kohut, J., & Zouves, C. G. (1993). Contamination of human ovarian follicular fluid and serum by chlorinated organic compounds in three Canadian cities. *CMAJ*, *148*(8), 1321-1327.
- Judson, R., Houck, K., Paul Friedman, K., Brown, J., Browne, P., Johnston, P. A., . . . Kleinstreuer, N. (2020). Selecting a minimal set of androgen receptor assays for screening chemicals. *Regul Toxicol Pharmacol*, *117*, 104764. doi:10.1016/j.yrtph.2020.104764
- Kahn, L. G., Philippat, C., Nakayama, S. F., Slama, R., & Trasande, L. (2020). Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *8*(8), 703-718. doi:10.1016/S2213-8587(20)30129-7
- Kassotis, C. D., Vandenberg, L. N., Demeneix, B. A., Porta, M., Slama, R., & Trasande, L. (2020). Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *8*(8), 719-730. doi:10.1016/S2213-8587(20)30128-5
- Korrick, S. A., Lee, M. M., Williams, P. L., Sergejev, O., Burns, J. S., Patterson, D. G., . . . Hauser, R. (2011). Dioxin exposure and age of pubertal onset among Russian boys. *Environ Health Perspect*, *119*(9), 1339-1344. doi:10.1289/ehp.1003102
- Kreiss, K., Zack, M. M., Kimbrough, R. D., Needham, L. L., Smrek, A. L., & Jones, B. T. (1981). Cross-sectional study of a community with exceptional exposure to DDT. *JAMA*, *245*(19), 1926-1930.
- La Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., . . . Zoeller, R. T. (2020). Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol*, *16*(1), 45-57. doi:10.1038/s41574-019-0273-8
- Lam, T., Williams, P. L., Lee, M. M., Korrick, S. A., Birnbaum, L. S., Burns, J. S., . . . Hauser, R. (2015). Prepubertal Serum Concentrations of Organochlorine Pesticides and Age at Sexual Maturity in Russian Boys. *Environ Health Perspect*, *123*(11), 1216-1221. doi:10.1289/ehp.1409022
- Lam, T., Williams, P. L., Lee, M. M., Korrick, S. A., Birnbaum, L. S., Burns, J. S., . . . Hauser, R. (2014). Prepubertal organochlorine pesticide concentrations and age of pubertal onset among Russian boys. *Environ Int*, *73*(0), 135-142. doi:10.1016/j.envint.2014.06.020
- Landrigan, P. J., Kimmel, C. A., Correa, A., & Eskenazi, B. (2004). Children's health

- and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. *Environ Health Perspect*, 112(2), 257-265.
- Looker, C., Luster, M. I., Calafat, A. M., Johnson, V. J., Burleson, G. R., Burleson, F. G., & Fletcher, T. (2014). Influenza vaccine response in adults exposed to perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate. *Toxicol Sci*, 138(1), 76-88. doi:10.1093/toxsci/kft269
- Louis, G. B., World Health Organization. Dept. of Protection of the Human Environment., & Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. (2006). *Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals*. Geneva: World Health Organization.
- Mansouri, K., Kleinstreuer, N., Abdelaziz, A. M., Alberga, D., Alves, V. M., Andersson, P. L., . . . Judson, R. S. (2020). CoMPARA: Collaborative Modeling Project for Androgen Receptor Activity. *Environ Health Perspect*, 128(2), 27002. doi:10.1289/EHP5580
- Martina, C. A., Weiss, B., & Swan, S. H. (2012). Lifestyle behaviors associated with exposures to endocrine disruptors. *Neurotoxicology*, 33(6), 1427-1433. doi:10.1016/j.neuro.2012.05.016
- Minguez-Alarcon, L., Sergeev, O., Burns, J. S., Williams, P. L., Lee, M. M., Korrick, S. A., . . . Hauser, R. (2017). A Longitudinal Study of Peripubertal Serum Organochlorine Concentrations and Semen Parameters in Young Men: The Russian Children's Study. *Environ Health Perspect*, 125(3), 460-466. doi:10.1289/EHP25
- Muncke, J., Andersson, A. M., Backhaus, T., Boucher, J. M., Carney Almroth, B., Castillo Castillo, A., . . . Scheringer, M. (2020). Impacts of food contact chemicals on human health: a consensus statement. *Environ Health*, 19(1), 25. doi:10.1186/s12940-020-0572-5
- Neltner, T. G., Kulkarni, N. R., Alger, H. M., Maffini, M. V., Bongard, E. D., Fortin, N. D., & Olson, E. D. (2011). Navigating the U.S. Food Additive Regulatory Program. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 10(6), 342-368. doi:10.1111/j.1541-4337.2011.00166.x
- Noller, K. L., & Fish, C. R. (1974). Diethylstilbestrol usage: Its interesting past, important present, and questionable future. *Med Clin North Am*, 58(4), 793-810.
- Papalou, O., Kandaraki, E. A., Papadakis, G., & Diamanti-Kandarakis, E. (2019). Endocrine Disrupting Chemicals: An Occult Mediator of Metabolic Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 112. doi:10.3389/fendo.2019.00112
- Patisaul, H. B., Fenton, S. E., & Aylor, D. (2018). Animal models of endocrine disruption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 32(3), 283-297. doi:10.1016/j.beem.2018.03.011

- Pilsner, J. R., Shershebnev, A., Medvedeva, Y. A., Suvorov, A., Wu, H., Goltsov, A., . . . Sergeyev, O. (2018). Peripubertal serum dioxin concentrations and subsequent sperm methylome profiles of young Russian adults. *Reprod Toxicol*, *78*, 40-49. doi:10.1016/j.reprotox.2018.03.007
- Revich, B., Aksel, E., Ushakova, T., Ivanova, I., Zhuchenko, N., Klyuev, N., . . . Sotskov, Y. (2001). Dioxin exposure and public health in Chapaevsk, Russia. *Chemosphere*, *43*(4-7), 951-966.
- Revich, B., Bobovnikova, T., Pleskachevskaya, G., Fetishchev, A., & Balyaykina, A. (1997). Polychlorinated Biphenyls (PCB) in the Ambient Environment and Reproductive Disorders in the Town of Serpukhov (Russia). *Organohalogen Compounds*, *34*, 429-435.
- Ribeiro, E., Ladeira, C., & Viegas, S. (2017). EDCs Mixtures: A Stealthy Hazard for Human Health? *Toxics*, *5*(1). doi:10.3390/toxics5010005
- Ritter, R., Scheringer, M., MacLeod, M., & Hungerbuhler, K. (2011). Assessment of nonoccupational exposure to DDT in the tropics and the north: relevance of uptake via inhalation from indoor residual spraying. *Environ Health Perspect*, *119*(5), 707-712. doi:10.1289/ehp.1002542
- Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol*, *42*, 132-155. doi:10.1016/j.reprotox.2013.08.008
- Safe, S., Wang, F., Porter, W., Duan, R., & McDougal, A. (1998). Ah receptor agonists as endocrine disruptors: antiestrogenic activity and mechanisms. *Toxicol Lett*, *102-103*, 343-347. doi:10.1016/s0378-4274(98)00331-2
- Selevan, S. G., Kimmel, C. A., & Mendola, P. (2000). Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environ Health Perspect*, *108 Suppl 3*, 451-455.
- Sergeyev, O., Burns, J. S., Williams, P. L., Korrick, S. A., Lee, M. M., Revich, B., & Hauser, R. (2017). The association of peripubertal serum concentrations of organochlorine chemicals and blood lead with growth and pubertal development in a longitudinal cohort of boys: a review of published results from the Russian Children's Study. *Rev Environ Health*, *32*(1-2), 83-92. doi:10.1515/reveh-2016-0052
- Sergeyev, O., Shelepchikov, A., Denisova, T., Revich, B., Saharov, I., Sotskov, Y., . . . Zeilert, V. (2008). POPs in human milk in Chapaevsk, Russia, five years following cessation of chemical manufacturing and decade of remediation program, pilot study. *Organohalogen Compounds*, *70*, 1946-1949.
- Sergeyev, O. V., & Nikitin, A. I. (2019). Developmental origins of health and disease (DOHaD) and paternal origins of health and disease (POHaD). Multigenerational inheritance. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, *13*(4), 326-336. doi:10.17749/2313-7347.2019.13.4.326-336

- Shelepchikov, A., Sergeyev, O., Revich, B., Saharov, I., Sotskov, Y., & Brodsky, E. (2008). Chlorine industry in the former USSR, Chapaevsk, Russia. *Organohalogen Compounds*, 70, 1950-1953.
- Sohoni, P., & Sumpter, J. P. (1998). Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J Endocrinol*, 158(3), 327-339. doi:10.1677/joe.0.1580327
- Stacy, S. L., Eliot, M., Calafat, A. M., Chen, A., Lanphear, B. P., Hauser, R., . . . Braun, J. M. (2016). Patterns, Variability, and Predictors of Urinary Bisphenol A Concentrations during Childhood. *Environ Sci Technol*. doi:10.1021/acs.est.6b00794
- The State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*. (2012). Geneva: WHO (World Health Organization)/UNEP (United Nations Environment Programme).
- Trasande, L., Shaffer, R. M., Sathyanarayana, S., & Council On Environmental, H. (2018). Food Additives and Child Health. *Pediatrics*, 142(2). doi:10.1542/peds.2018-1408
- U.S. EPA. (2012). Endocrine Disruptor Screening Program Universe of Chemicals and General Validation Principles. Retrieved from https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-07/documents/edsp_chemical_universe_and_general_validations_white_paper_11_12.pdf
- van den Berg, H., Manuweera, G., & Konradsen, F. (2017). Global trends in the production and use of DDT for control of malaria and other vector-borne diseases. *Malar J*, 16(1), 401. doi:10.1186/s12936-017-2050-2
- Van den Berg, M., Birnbaum, L. S., Denison, M., De Vito, M., Farland, W., Feeley, M., . . . Peterson, R. E. (2006). The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci*, 93(2), 223-241. doi:10.1093/toxsci/kfl055
- van den Berg, M., Kypke, K., Kotz, A., Tritscher, A., Lee, S. Y., Magulova, K., . . . Malisch, R. (2017). WHO/UNEP global surveys of PCDDs, PCDFs, PCBs and DDTs in human milk and benefit-risk evaluation of breastfeeding. *Arch Toxicol*, 91(1), 83-96. doi:10.1007/s00204-016-1802-z
- Vandenberg, L. N., Colborn, T., Hayes, T. B., Heindel, J. J., Jacobs, D. R., Lee, D. H., . . . Myers, J. P. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev*, 33(3), 378-455. doi:10.1210/er.2011-1050
- Vdovenko, S. A., Kveder, L. V., Buklesheva, M. S., Germizina, A. A., Malshin, Y. A., Dikov, Y. Y., . . . Sergeyev, O. V. (2017). Assessment of premature mortality of Chapaevsk urban district population for grounding high-priority

- problems of people's health using Lost Years of Potential Life - 65 indicator. *Quality Management of Medical Care*(1-2), 6-15.
- Wang, Z., DeWitt, J. C., Higgins, C. P., & Cousins, I. T. (2017). A Never-Ending Story of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs)? *Environ Sci Technol*, 51(5), 2508-2518. doi:10.1021/acs.est.6b04806
- Williams, P. L., Bellavia, A., Korrick, S. A., Burns, J. S., Lee, M. M., Sergeev, O., . . . Russian Children's Study, T. (2019). Blood lead levels and timing of male sexual maturity: A longitudinal study of Russian boys. *Environ Int*, 125, 470-477. doi:10.1016/j.envint.2019.01.070
- Williams, P. L., Sergeev, O., Lee, M. M., Korrick, S. A., Burns, J. S., Humblet, O., . . . Hauser, R. (2010). Blood lead levels and delayed onset of puberty in a longitudinal study of Russian boys. *Pediatrics*, 125(5), e1088-1096. doi:10.1542/peds.2009-2575
- Zhang, Y. F., Ren, X. M., Li, Y. Y., Yao, X. F., Li, C. H., Qin, Z. F., & Guo, L. H. (2018). Bisphenol A alternatives bisphenol S and bisphenol F interfere with thyroid hormone signaling pathway in vitro and in vivo. *Environ Pollut*, 237, 1072-1079. doi:10.1016/j.envpol.2017.11.027
- Zoeller, R. T., Brown, T. R., Doan, L. L., Gore, A. C., Skakkebaek, N. E., Soto, A. M., . . . Vom Saal, F. S. (2012). Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*, 153(9), 4097-4110. doi:10.1210/en.2012-1422
- Zoeller, R. T., & Heindel, J. J. (2017). Do Environmental Chemicals Make Us Fat? *Endocrinology*, 158(10), 3086-3087. doi:10.1210/en.2017-00715
- Zorn, K. M., Foil, D. H., Lane, T. R., Russo, D. P., Hillwalker, W., Feifarek, D. J., . . . Ekins, S. (2020). Machine Learning Models for Estrogen Receptor Bioactivity and Endocrine Disruption Prediction. *Environ Sci Technol*. doi:10.1021/acs.est.0c03982
- Никитин, А. И., Сергеев, О. В., & Суворов, А. Н. (2016). *Влияние вредных факторов среды на репродуктивную, эндокринную системы и эпигеном*. Москва: Акварель.
- Сергеев, О. В., & Сперанская, О. А. (2014). *Вещества, нарушающие работу эндокриной системы: состояние проблемы и возможные направления работы*. Самара: Издательство Ас Гард.
- Федоров, Л. А., & Яблоков, А. В. (1999). *Пестициды - токсический удар по биосфере и человеку*. Москва: Наука.
- Юфит, С. С. (2002). *Яды вокруг нас. Вызов человечеству*. Москва: Классикс Стиль.