

ЭНДОКРИННЫЕ ДИСРАПТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТАКИХ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, КАК САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПАТОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ



© А.А. Евтеева^{1*}, М.С. Шеремета², Е.А. Пигарова²

¹Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Некоторые химические вещества окружающей среды, способные вмешиваться в эндокринную регуляцию энергетического обмена и структуру жировой ткани, в функции репродуктивной, иммунной, сердечно-сосудистой и других систем, получили название эндокринные разрушители (ЭР), или дисрапторы. Согласно определению ВОЗ, под термином «эндокринные разрушители» понимают «экзогенные вещества или их смеси, которые изменяют функцию(и) эндокринной системы и в результате вызывают неблагоприятные последствия в неповрежденном организме, или у его потомства, или (суб)популяции». Сюда входят соединения, воздействию которых человечество подвергается в повседневной жизни в результате их использования в пестицидах, гербицидах, промышленных и бытовых товарах, пластмассах, моющих средствах, огнеупорных пропитках и в качестве ингредиентов в продуктах личной гигиены. В этом обзоре будут представлены последние научные данные о различных ЭР, таких как стойкие органические загрязнители (СОЗ): пестициды (мирекс, хлордекан, эндосульфат, гексахлорбензол, дихлордифенилтрихлорэтан и его метаболиты), промышленные химические вещества (бисфенол А, полибромированные дифениловые эфиры, полихлорированные бифенилы, нонилфенол, диоксины, перфтороктановая кислота, фталаты), фармацевтические препараты (диэтилстильбэстрол). ЭР рассматриваются как соединения, вызывающие ожирение, поскольку они обладают способностью влиять на клеточные процессы, связанные с жировой тканью, инициируя изменения липидного обмена и адипогенеза. Анализ научных материалов по данному вопросу свидетельствует о том, что ЭР повсеместно распространены в окружающей среде и оказывают пагубное влияние на состояние здоровья животных и человека. Научно-практический интерес в этой статье основывается на растущей статистике развития таких социально значимых патологий, как ожирение и связанные с ним заболевания, включая сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения менструального цикла, а также рак и бесплодие, для которых ожирение является фактором риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечно-сосудистые заболевания; желудочковые аритмии; артериальная гипертензия; злокачественные новообразования; гепатоцеллюлярная карцинома; карцинома желудка; рак поджелудочной железы; неходжкинская лимфома; сахарный диабет; метаболический синдром; ожирение; инсулинорезистентность; стеатоз печени; нарушения менструального цикла; синдром поликистозных яичников; синдрома дисгенезии яичек; бесплодие.

ENDOCRINE DISRUPTORS IN THE PATHOGENESIS OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES SUCH AS DIABETES MELLITUS, MALIGNANT NEOPLASMS, CARDIOVASCULAR DISEASES, PATHOLOGY OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM

© Anastasia A. Evtееva^{1*}, Marina S. Sheremeta², Ekaterina A. Pigarova²

¹Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

²The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Some environmental chemicals capable of interfering with the endocrine regulation of energy metabolism and the structure of adipose tissue in the function of the reproductive, immune, cardiovascular and other systems are called endocrine disruptors or disruptors. According to the WHO definition, the term «endocrine disruptors» means: «Exogenous substances or mixtures thereof that alter the function (s) of the endocrine system and, as a result, cause adverse effects in the intact organism or in its offspring, or (sub) population.» This includes compounds to which humanity is exposed in daily life as a result of their use in pesticides, herbicides, industrial and household products, plastics, detergents, refractory impregnations and as ingredients in personal care products. This review will present the latest scientific data on various ERs, such as persistent organic pollutants (POPs): pesticides (mirex, chlordecane, endosulfan, hexachlorobenzene-HCB dichlorodiphenyltrichloroethane-DDT and its metabolites), industrial chemicals (bisphenol A, polybrominated ether -PBDE, polychlorinated biphenyls-PCB, nonylphenol, dioxins, perfluorooctanoic acid-PFOA, phthalates), pharmaceuticals (diethylstilbestrol-DES). ERs are regarded as compounds that cause obesity, since they have the ability to influence cellular processes associated with adipose tissue, initiating changes in lipid metabolism and adipogenesis. Analysis of scientific materials on this issue indicates that ERs are ubiquitous in the environment and have a detrimental effect on the health of animals and mankind.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2021

Received: 25.05.2021. Accepted: 20.08.2021.

Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 327-335

doi: <https://doi.org/10.14341/omet12757>

Obesity and metabolism. 2021;18(3):327-335



The scientific and practical interest in this article is based on the growing statistics of the development of such socially significant pathologies as obesity and related diseases, including diabetes mellitus, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, menstrual irregularities, as well as cancer and infertility, for of which obesity is a risk factor.

KEYWORDS: *cardiovascular diseases; ventricular arrhythmias; arterial hypertension malignant neoplasms; hepatocellular carcinoma; gastric carcinoma; pancreatic cancer; non-Hodgkin's lymphoma; diabetes mellitus; metabolic syndrome; obesity; insulin resistance; hepatic steatosis; menstrual ovarian disorders; polycystic ovarian syndrome; infertility.*

ВВЕДЕНИЕ

Эндокринная система играет фундаментальную роль в регулировании метаболизма жиров, углеводов и белков, а также в процессах роста и репродукции. Гормоны отвечают за сохранение энергетических субстратов в периоды избытка и их мобилизацию в случае необходимости. Основной запас энергии в организме находится в жировой ткани, которая контролируется эндокринной системой и сама может функционировать как эндокринный орган, способный секретировать гормоны [1]. Клетки жировой ткани способны продуцировать различные эндокринные молекулы (липокины), в том числе цитокины (фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6)), простагландины (ПГ), хемокины, белки системы комплемента (С3), адипсин, ангиотензиноген, факторы, участвующие в гомеостазе глюкозы, ретинолсвязывающий белок (РСБ), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), а также другие молекулы, обладающие хорошо установленной эндокринной функцией, — адипонектин, лептин, висфатин, резистин. При поступлении в циркуляцию этих веществ жировая ткань оказывает, по сути, полноценное эндокринное влияние на функцию различных органов и систем организма: мозг, печень, мышцы, почки, эндотелий, иммунную систему и др. [1, 2].

В последние годы показано, что многие химические вещества, загрязняющие окружающую среду, нарушают действие гормонов. Эти соединения получили название эндокринных разрушителей (ЭР) [2]. Согласно определению ВОЗ, под термином «эндокринные разрушители» понимают «экзогенные вещества или их смеси, которые изменяют функцию(и) эндокринной системы и в результате вызывают неблагоприятные последствия в неповрежденном организме, или у его потомства, или (суб)популяции» [3]. Воздействие ЭР может происходить через плаценту, грудное молоко, дыхание, пищевые продукты и путем трансдермальной абсорбции. ЭР представляют собой продукты легкой, химической и металлургической промышленности, способные вмешиваться в регулярные эндокринные пути. Данные химические вещества модифицируют гормональные воздействия и демонстрируют широкий спектр биологических эффектов. Например, некоторые вещества, такие как бисфенол А, фталаты и ряд пестицидов, проявляют эстрогенную [4], антиандрогенную [5], слабую стимуляцию ароматазной активности [6–9]. Особая опасность всех ЭР, в частности, пестицидов, заключается в том, что они, как правило, находятся в смесях различных ЭР, что приводит к существенному синергизму/потенцированию эффектов отдельных ЭР. Влияние ЭР окружающей среды во время внутриутробного развития вызывает изменения в экспрессии генов в различных тканях и системах, что нередко приводит к их необратимой дисфункции, а также повышенной восприимчивости к ожирению

и другим хроническим заболеваниям, таким как сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистая патология, стеатоз печени, злокачественные новообразования и бесплодие [10–13].

За последние три десятилетия значительно выросли показатели заболеваемости ожирением во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1975 г. количество населения, страдающего ожирением, увеличилось практически в три раза, и каждый год не менее 2,8 млн человек умирают в результате осложнений ожирения или избыточного веса [14]. Это, безусловно, стало серьезной проблемой для человечества, а понимание ее патогенетических механизмов и активное вмешательство в их предотвращение являются несомненными приоритетами общественного здравоохранения. Ожирение является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений: сочетание ожирения с артериальной гипертензией увеличивает риск ишемической болезни сердца в 2–3 раза, инсульта — в 7 раз [15]. Женщины, страдающие ожирением, имеют высокую частоту ановуляций, нарушений менструального цикла и бесплодия.

В связи с этим ведется большая научно-исследовательская работа по изучению влияния факторов окружающей среды, экзогенных химических веществ на эндокринную систему и, в частности, по их влиянию на жировую ткань. Это подразумевает необходимость понимания роли ЭР в физиологических и патологических процессах, связанных с адипогенезом.

ПОИСК И КРИТЕРИИ ОТБОРА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

При написании литературного обзора были использованы базы данных Национальной медицинской библиотеки США (PubMed), научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, научной электронной библиотеки КиберЛенинка (cyberleninka.ru). В рассмотрение включались обзорные статьи, международные консенсусы. Ключевыми словами на русском языке в поиске являлись: сердечно-сосудистые заболевания; эндокринные разрушители; эндокринная система; злокачественные новообразования; гепатоцеллюлярная карцинома; карцинома желудка; рак поджелудочной железы; неходжкинская лимфома; сахарный диабет; метаболический синдром; ожирение; инсулинорезистентность; стеатоз печени; нарушения менструального цикла; синдром поликистозных яичников; синдром дисгенезии яичек; бесплодие. Ключевые слова на английском языке: cardiovascular diseases; endocrine disruptors; endocrine system; malignant neoplasms; hepatocellular carcinoma; carcinoma of the stomach; pancreas cancer; non-Hodgkin's lymphoma; diabetes; metabolic syndrome; obesity; insulin resistance; liver steatosis; menstrual irregularities; polycystic ovary syndrome; testicular dysgenesis syndrome; infertility.

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ

Стойкие органические загрязнители (СОЗ) — это химические вещества, растворимые в жирах и способные аккумулироваться в тканях с жировыми запасами. К СОЗ относят некоторые пестициды, такие как дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), гексахлорбензол (ГХБ), а также ряд промышленных химических веществ, таких как полихлорированные бифенилы (ПХБ). Использование этих химикатов запрещено во многих странах, но присутствие их в окружающей среде сохраняется из-за их высокой стабильности и вследствие ранее широкого применения. Также они все еще используются в некоторых развивающихся странах.

СОЗ попадают в организм человека с пищевыми продуктами животного происхождения, такими как сливочное масло, мясо, яйца, молоко и рыба. СОЗ нередко являются причиной злокачественных новообразований и пороков развития, а также оказывают повреждающее действие на иммунную и нервную системы. На сегодняшний день появляется все больше эпидемиологических данных о том, что частое воздействие низких доз определенных СОЗ может быть связано с ожирением и патологическими метаболическими процессами. Так, воздействие таких СОЗ на ранних сроках беременности может привести к развитию ожирения в детском возрасте и быть связано с такими заболеваниями, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и дислипидемия [16, 17].

ДДТ был разработан в 1940-х годах как инсектицид. Несмотря на то что уже давно было показано, что он является генотоксичным и канцерогенным, ДДТ до сих пор применяется в развивающихся странах для борьбы с переносчиками инфекции, такими как малярия. Существуют данные и о влиянии ДДТ на функциональную деятельность щитовидной железы. При длительном потреблении ДДТ продукция тиреоидных гормонов снижается. На этом этапе возникает нарушение двух основных процессов формирования и поддержания тиреоидного статуса — продукции тироксина (Т4) фолликулярными тиреоцитами и его превращения в трийодтиронин (Т3). Снижение продукции Т4 в системном кровотоке при воздействии ДДТ происходит в результате вытеснения гормона из его связи с альбумином и глобулинами сыворотки крови [18]. Это приводит к дисбалансу фракций свободных гормонов и формированию тиреоидного статуса с относительным преобладанием Т3. В исследованиях влияния ДДТ на клетки щитовидной железы голубя показано, что скормливание сублетального количества ДДТ птицам вызывало увеличение массы щитовидной железы и снижало содержание коллоида в ее фолликулах. Полагают, что в основе повреждающего действия ДДТ на секрецию тиреоидных гормонов лежит блокада кальциевых каналов фолликулярных тиреоцитов [19].

Полихлорированные бифенилы (ПХБ) — это промышленные СОЗ, которые также разрушающе воздействуют на эндокринную систему человека [2]. ПХБ — класс химических веществ, используемых в производстве диэлектриков для электротрансформаторов, хладагентов и смазочных материалов. ПХБ нарушают функциональную активность щитовидной железы, сни-

жая продукцию тиреоидных гормонов. Так, воздействие ПХБ в пренатальном периоде нарушает метаболические процессы в организме и приводит в последующем к развитию ожирения и повышенному риску сахарного диабета [20], к нарушениям половой дифференцировки гипоталамуса [21].

Бисфенол А (БФА) используется при производстве поликарбонатных пластиков и эпоксидных смол, которые в настоящее время широко применяются в потребительских товарах, таких как бутылки для воды, облицовка водопроводных труб, покрытия на банках для пищевых продуктов и напитков, термобумага и т. д. Его свойства опосредуются эстрогеноподобным действием. БФА — это ксеноэстроген, его влияние на организм объяснимо тем, что он, подобно стероидным гормонам, имеет фенольные группы, поэтому ядерные рецепторы эстрогенов (ER α и ER β) воспринимают БФА как сигнал для инициации эстрогенного пути активации транскрипции эстроген-чувствительных генов. Маскируясь под естественные половые гормоны, БФА может нарушать эндокринную регуляцию и приводить к различным изменениям в органах-мишенях эстрогенов, включая мозг, яичник, щитовидную, молочную и предстательную железы и др. БФА может действовать на рецепторы, которые передают химические сигналы на рецепторы, сопряженные с G-белками (например, GPR30), и рецепторы, сопряженные с ферментами, что приводит к нарушению регуляторных путей широкого спектра гормональных осей — андрогенов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, пролактина, инсулина и дофаминергической системы [22–24].

Принимая во внимание такой широкий профиль неблагоприятного воздействия БФА на регуляторные системы организма и важность пластификаторов для производства широкого спектра товаров, разработан схожий с БФА химикат — бисфенол С (БФС), который должен был заменить БФА как более «безопасный». Но после замены БФА на БФС и проведения исследований по его влиянию на эндокринную систему было показано, что БФС является более сильным ЭР, чем его предшественник БФА.

Фталаты представляют собой сложные эфиры фталевой кислоты. Они содержатся во многих потребительских товарах, включая клеи, краски, упаковку, детские игрушки, напольные покрытия, медицинское оборудование, средства личной гигиены, освежители воздуха, пищевые продукты, фармацевтические препараты, текстиль и др. Многие из фталатов оказывают разрушающее действие на эндокринную систему [25, 26]. Токсичность фталатов обусловлена андрогеноподобным действием, вследствие этого они могут воздействовать на репродуктивную систему человека и животных, нарушая гормональный баланс организма, в том числе провоцируя развитие генитальных отклонений. В основе их действия на репродуктивные процессы лежит связывание со специфическими рецепторами половых стероидов, маскируясь под естественные половые гормоны, блокируя или воспроизводя действие последних либо изменяя их эффект. В эксперименте на самках крыс и кроликов доказано, что под влиянием фталатов подавляется секреция эстрадиола, происходит супрессия овуляции, наблюдаются расстройства эстрального цикла, нарушение

фолликулогенеза с формированием поликистоза яичников [27]. Фталаты воздействуют и на мужской организм, вызывая нарушения в соматическом развитии, половом созревании и поведении, оказывая феминизирующий эффект на гениталии мальчиков [27].

Полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ) и **полибромированные дифенилы** обладают свойствами ЭР за счет вмешательства в функцию щитовидной железы [28] ПБДЭ и действия ферментов, участвующих в метаболизме тиреоидных гормонов [29, 30]. Гидроксиллированные метаболиты ПБДЭ (ОН-ПБДЭ) обладают более выраженным воздействием на тиреоидную систему, чему способствует структурное сходство между ОН-ПБДЭ и гормонами щитовидной железы, что позволяет этим веществам взаимодействовать с белками сыворотки, связывающими тиреоидные гормоны. Кроме того, некоторые ОН-ПБДЭ могут напрямую связываться с рецепторами тиреоидных и эстрогеновых рецепторов и приводить к изменению их функционального состояния [31, 32]. Имеются данные об изменениях, в том числе и морфологических, в репродуктивной системе самок при воздействии ПБДЭ в пренатальном и раннем постнатальном периодах [33].

4-Нонилфенол широко используется в качестве поверхностно-активного вещества в мировой промышленности и быту, его ЭР активность связана с эстрогенным действием [34].

Парабены используются в качестве противомикробных средств для консервирования продуктов личной гигиены, пищевых и фармацевтических продуктов, а также бумажных изделий. Они способны накапливаться в тканях человека и также обладают эстрогенными свойствами [35].

Перфтороктановая кислота (ПФОК) — синтетическое производное свободных жирных кислот. ПФОК и ее производные используются в производстве потребительских товаров, таких как тефлон, пластмассы, мыла, чистящие средства, косметика, лаки и эмали, красители, зубные пасты. ПФОК способна связываться с сывороточным альбумином с изменением его свойств, что приводит к вытеснению олеиновой кислоты, к нарушению распределения жирных кислот в организме человека [36]. Так, воздействие ПФОК на человека может приводить к таким нарушениям эндокринной системы, как ожирение [37].

Эндосульфат — это хлорорганический инсектицид, использовался в сельском хозяйстве для борьбы с насекомыми-вредителями. Из-за угрозы для здоровья человека и окружающей среды эндосульфат был запрещен к использованию в рамках Стокгольмской конвенции в апреле 2011 г.

Хлордан — хлорорганическое соединение циклодиенового ряда, инсектицид контактного и кишечного действия. В Соединенных Штатах хлордан использовался для уничтожения термитов, по решению Стокгольмской конвенции от 23 мая 2001 г. был запрещен к применению.

Мирекс и его активный метаболит хлордекан — инсектицид, использовался для борьбы с муравьями и другими вредителями сельскохозяйственных культур. В 1976 г. он был запрещен в США, выяснилось, что он обладает канцерогенным действием и высокой кумулятивной способностью в организме даже при однократном

попадании в желудок или на кожу. Хлордекан самостоятельно использовался для уничтожения тараканов и домашних муравьев, но был глобально запрещен Стокгольмской конвенцией о СОЗ в 2009 г.

Полихлорированные диоксины и фураны (диоксины) — высокотоксичные и устойчивые загрязнители окружающей среды. Они образуются в результате различных химических реакций при высоких температурах сгорания веществ, содержащих хлор, сжигания отходов производства и мусора, содержащего поливинилхлорид и другие полимеры. Также источником диоксинов является целлюлозно-бумажная промышленность, поскольку отбеливание целлюлозной пульпы хлором сопровождается образованием диоксинов и ряда других опасных хлорорганических веществ. Высокая токсичность диоксинов обусловлена их способностью соединяться с рецепторами клеток эндокринных органов. Диоксины — это глобальные экотоксиканты, обладающие мощным мутагенным, иммунодепрессантным, канцерогенным, тератогенным и эмбриотоксическим действием. Они практически не трансформируются в более безопасные вещества и накапливаются как в организме человека и животных, так и в биосфере планеты, включая воздух, воду, почву, пищевые продукты. Стойкое снижение концентрации тиреоидных гормонов и повышение тиреотропного гормона (ТТГ) обнаружено у ветеранов вьетнамской войны, участвовавших в применении диоксин-содержащих химикатов (Agent Orange) в качестве дефолиантов [38].

Молекулярные механизмы воздействия ЭР на адипоциты

Ожирение вызывает увеличение веса, изменяя гомеостаз липидов, способствуя адипогенезу и накоплению липидов внутри клеток. Влияние ЭР на развитие ожирения реализуется через несколько механизмов: за счет увеличения количества адипоцитов и/или повышения их размера. Таким образом, внутриутробное или постнатальное влияние ЭР приводит к увеличению количества адипоцитов, тогда как воздействие ЭР во взрослом возрасте способствует увеличению размеров этих клеток жировой ткани [39, 40]. Другие механизмы развития ожирения проявляются через влияние на гормоны, регулирующие аппетит, сытость и пищевые предпочтения, изменение скорости основного метаболизма или энергетического баланса в пользу сохранения калорий. Наконец, механизмы развития ожирения могут быть связаны с изменением чувствительности к инсулину и метаболизма липидов в эндокринных тканях, таких как поджелудочная железа, жировая ткань, печень, желудочно-кишечный тракт, мозг или мышцы [39].

На молекулярном уровне развитие ожирения может быть опосредовано вмешательством в функцию ядерных регуляторов транскрипции, которые контролируют поток липидов, пролиферацию и дифференцировку адипоцитов. К таким регуляторам относят рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, — PPAR α , PPAR δ и PPAR γ , а также рецепторы стероидных гормонов. Некоторые ЭР способны связываться с этими ядерными рецепторами, способствуют интенсификации адипогенеза и, следовательно, ожирению.

ЭР в развитии ожирения

Исследования показывают, что внутриутробное развитие и неонатальный период жизни являются наиболее критическими для воздействия ЭР. В исследованиях на животных продемонстрировано, что влияние таких веществ, относящихся к группе ПХБ [41], БФА [42], БФС [43] и веществ группы ПБДЭ [44] предрасполагает к набору веса у животных. Воздействие метилпарабена через желудочный зонд после отлучения мышей линии C57BL/6J также способствовало увеличению веса [45]. Сообщалось, что воздействие БФА во время беременности приводит к повышенному накоплению триглицеридов печени у потомков [46]. Хлорорганические соединения потенцируют дифференцировку адипоцитов за счет экспрессии белка, связывающего жирные кислоты, и белка-1с, связывающего регуляторный элемент стерола, вызывая повышенную секрецию лептина и синтазы жирных кислот, усиливая внутриклеточное накопление липидов в преадипоцитах.

Другие исследования подтвердили, что беременные мыши, подвергшиеся воздействию СОЗ, производят потомство с увеличенным количеством жировой клетчатки, и, как было установлено, этот фенотип передается следующему поколению, хотя дальнейшего воздействия ЭР не было [47, 48]. Подобные данные получены у грызунов после воздействия БФА, фталатов [48] и ДДТ [49].

Помимо изучения влияния ЭР на животных, проведена работа по изучению влияния этих химических веществ на организм человека. На Фарерских островах обнаружено, что пренатальное воздействие ПХБ и метаболита ДДТ (дихлордифенилдихлорэтилена — ДДЭ), содержащихся в пищевых морепродуктах, также связано с увеличением массы тела у ребенка [50]. Другие исследования показали, что воздействие некоторых СОЗ и БФА в раннем возрасте также связано с увеличением массы тела у детей младшего возраста [51]. Так же, как и в исследованиях у мышей, результаты некоторых исследований предполагают, что такие эффекты могут передаваться будущим поколениям. У лиц, подвергшихся пренатальному воздействию ПФОК, наблюдается снижение массы тела при рождении с последующим повышением жировой клетчатки тела после полового созревания [52].

ЭР в развитии метаболического синдрома

Влияние ЭР повсеместно, и, помимо их способности вызывать ожирение, они являются активными участниками развития метаболического синдрома, который многими экспертами определяется как сочетание центрального (абдоминального) ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии, повышенного уровня триглицеридов и мочевой кислоты, артериальной гипертензии, связанное с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

ЭР способны индуцировать метаболический синдром через воспалительные процессы с участием цитокинов и адипокинов, вызывая эффект метаболического дисбаланса. Ключевая роль в метаболическом синдроме отводится ФНО-α. Повышенные уровни ФНО-α, возникающие при ожирении, в сочетании со сниженной экспрессией адипонектина запускают активацию нуклеарного фактора транскрипции NF-κB, который усиливает формирование активных форм кислорода и экс-

прессию цитокинов, что в итоге приводит к избытку глюкозы, свободных жирных кислот и снижению чувствительности к инсулину.

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность опосредуется различными молекулярными механизмами, встречающимися при ожирении [53]. При инсулинорезистентности отмечается повышение уровня глюкозы натощак и нарушается толерантность к глюкозе. Это метаболическое состояние вызывает дальнейшее высвобождение инсулина, что приводит к гиперинсулинемии. ФНО-α способен напрямую снижать чувствительность к инсулину за счет ограничения функции стимулируемого им транспортера глюкозы 4 типа (ГЛЮТ-4) [54].

Исследования в том числе демонстрируют, что воздействие диэтилгексилфталата на протяжении всей беременности, приводит к развитию гипергликемии с пониженным уровнем инсулина у женщин [55]. Предполагается, что эти изменения возникают в результате геномных влияний ЭР во время беременности, которые вызывают снижение экспрессии гена фактора транскрипции гомеобокса А в поджелудочной железе, двенадцатиперстной кишке, и способствуют развитию сахарного диабета 2 типа. Это позволяет предположить, что воздействие чрезмерного питания, содержащего ЭР, во внутриутробном периоде представляет собой риск развития ожирения и диабета во взрослом возрасте. Также ЭР ограничивают запас основных метаболических субстратов у плода и вызывают задержку внутриутробного развития [56].

Сахарный диабет

Воздействие загрязняющих веществ, таких как фталаты, БФА, перфторированные соединения, ПХБ и диоксины, в пренатальном и раннем периоде жизни может негативно повлиять на развитие иммунной системы, приводя, к сахарному диабету 1 типа из-за нарушения функций β-клеток поджелудочной железы и иммунных клеток [57]. ЭР нарушают регуляцию функции β-клеток островков поджелудочной железы, выработку инсулина, вызывают компенсаторную гиперплазию/гипертрофию β-клеток, нарушение выработки инсулина, передачу сигналов инсулина, усиливают апоптоз β-клеток. Таким образом, ЭР способствуют возникновению сахарного диабета вследствие ожирения и повышают риск сахарного диабета за счет вмешательства в пути метаболизма глюкозы.

Хлорорганические соединения и ПХБ действуют посредством индукции митохондриальной дисфункции и механизмов нарушения эндокринной системы [58], включая влияние ПХБ на функцию β-клеток поджелудочной железы [59] и высвобождение адипонектина [34]. ЭР снижают экспрессию рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа эндокринными клетками кишечника после приема пищи, что снижает передачу сигналов о секреции инсулина [60].

Стеатоз печени

Неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит характеризуются чрезмерным накоплением триглицеридов в гепатоцитах или

стеатозом. Сильно галогенированные химические вещества окружающей среды, такие как: мирекс, хлордекон, хлордан и СО₃ вызывают стеатоз гепатоцитов [61]. Диоксины вызывают стеатоз печени путем эпигенетно-индуцированного репрограммирования внеклеточного матрикса [62]. Хроническое воспаление, патологический фиброз также являются механизмами ЭР, способствующими стеатозу печени, обострению воспаления при неалкогольной жировой болезни печени у взрослых и детей [63, 64].

Сердечно-сосудистые заболевания

Активные формы кислорода и другие биомаркеры окислительного стресса, генерируемые ЭР, нарушают работу фермента эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и других антиатеросклеротических ферментов [65], вызывая проатеросклеротические события, и влияя на тонус сосудов. Моноциты инфильтрируют стенку сосудов, а макрофаги собирают окисленные липопротеины низкой плотности, что приводит к образованию пенных клеток. Провоцируется привлечение Т-лимфоцитов, пролиферация макрофагов и гладкомышечных клеток и накопление коллагена, что приводит к образованию атеросклеротических бляшек.

ЭР вызывают эндотелий-зависимые сокращения сосудов посредством экспрессии ангиотензина II [66] и подавление транскрипции митохондриального разобщающего природного антиоксиданта [67].

Так воздействие 2,3,7,8-тетрахлордibenзодиоксина может привести к опасным для жизни желудочковым аритмиям [68] и полиморфной желудочковой тахикардии [69] из-за внутриклеточного притока Ca²⁺ за счет индукции ранней постдеполяризации [70]. Острое отравление эндосульфамом влияет на реполяризацию желудочков и стимулирует секрецию эндогенных катехоламинов [71].

ЭР индукции канцерогенеза

Эстрогеноподобные ЭР посредством повышения экспрессии генов, способствующих росту и пролиферации клеток в терминальных концевых зачатках протоков в молочной железе, и таким образом потенцируют онкогенез в молочных железах [72].

Хлорорганические соединения связаны с повышением частоты гепатоцеллюлярной карциномы среди мужчин [73]. Наблюдается повышенная смертность от рака поджелудочной железы среди жителей районов с повышенными дозами применения 1,3-дихлорпропена, каптафола, пентахлорнитробензола и дильдрина [74]. Воздействие ПХБ, диоксинов и фуранов является известным фактором риска неходжкинской лимфомы из-за неблагоприятного воздействия на эндокринные, а также на иммунные, репродуктивные и нейроповеденческие функции [75]. Воздействие пестицидов влияет на биодоступность свободного тестостерона, его связывание с рецептором к андрогенам, и может являться причиной рака предстательной железы. ЭР также могут влиять на процесс онкогенной трансформации посредством перепрограммирования и ремоделирования экспрессии канцерогенных генов. Аномальная экспрессия E-кадгерина была обнаружена при многих типах рака, включая

карциномы желудка, его пониженная экспрессия связана с инвазивным ростом опухоли и метастатической способностью, следовательно, влияние ЭР снижение E-кадгерин-опосредованной межклеточной адгезии способствует инвазии опухолевых клеток и образованию метастазов [76].

Таким образом, воздействие ЭР на человеческие клетки даже в низкой дозе, при кратковременном или хроническом воздействии, предрасполагает к злокачественной трансформации.

ЭР и репродуктивная дисфункция у женщин и мужчин

ЭР влияют на женское репродуктивное здоровье, нарушая функцию половых желез и способствуя бесплодию. Некоторые нарушения репродуктивной системы вызываются воздействием ЭР еще во внутриутробном и неонатальном периоде. Эффекты от воздействия ЭР могут не проявляться до тех пор, пока не пройдут десятилетия от воздействия определенной дозы токсического химического вещества. Подобный пример такого воздействия случился от применения диэтилстильбэстрола (ДЭС), синтетического эстрогена, который широко назначался беременным женщинам до 1970-х годов, для предотвращения выкидыша. Однако у девушек, родившихся от матерей, принимавших ДЭС во время беременности, появились проблемы с репродуктивным здоровьем во время полового созревания [77]. Токсичность таких химических веществ способна ухудшить функцию плаценты и вызвать проблемы развития у плода. Было продемонстрировано, что воздействие ПХБ на плаценту, посредством воздействия на сосудистую сеть со стороны матери, вызывает дегенеративные изменения в трофобласте и сосудах плода, что приводит к нарушению роста плода или его внутриутробной гибели [78].

Многие самцы аллигаторов во Флориде (США), живущие в загрязненной пестицидами воде, имеют сниженные уровни тестостерона и повышенные — эстрогена, а также различные варианты нарушения строения половых органов.

На основании эпидемиологических, клинических, биологических и экспериментальных данных установлено, что такие заболевания как: крипторхизм, гипоспадия, рак яичек и нарушение сперматогенеза, являются следствием развития синдрома дисгенезии яичек [79]. Этот синдром возникает в результате нарушения развития гонад во внутриутробном периоде из-за воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды, в основном именно ЭР [79], действие которых у мужчин вызывает нарушения выработки тестостерона, снижение подвижности сперматозоидов и оплодотворяющей способности во взрослом возрасте. ДДТ, например, оказывает мощный антиандрогенный эффект. Линдан, хлорорганическое производное, снижает уровень тестостерона и может накапливаться в семенниках, нарушая функцию клеток Сертоли [80]. Воздействие ксеноэстрогенов окружающей среды, включающих различные группы ЭР, увеличивает риск развития рака простаты [81]. Триклозан, используемый в антибактериальных продуктах и зубных пастах, был запрещен в 2016 г. в связи с его токсичным влиянием на животных. В проведенных исследованиях

он продемонстрировал токсичное влияние на половые гормоны (проандрогенное действие) и гормоны щитовидной железы [82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭР — широко распространенные в окружающей среде химические вещества, преимущественно антропогенного происхождения. К настоящему времени накоплено множество доказательств, указывающих на роль ЭР в развитии ожирения, метаболических, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и нарушений репродуктивной функции. Изучение этих веществ и молекулярных основ их воздействия на эндокринную систему позволит в дальнейшем разработать стратегии профилактики этих заболеваний, в том числе за счет ограничения попадания и накопления ЭР в окружающем нас мире.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Евтеева Анастасия Александровна — концепция исследования, написание статьи; Шеремета Марина Сергеевна — анализ данных, внесение в рукопись существенной поправки с целью повышения научной ценности статьи; Пигарова Екатерина Александровна — интерпретация результатов, внесение в рукопись важной поправки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89:2548-56. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
- Darbre PD. Endocrine disruption and human health. New York: Academic; 2015. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801139-3.00008-9>
- Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva, Switzerland, World Health Organization. *International Programme on Chemical Safety*. 2002. Available at: http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/
- Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C. The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environ. Health Perspect*. 1994;102:380-383. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.94102380>
- Fang H, Tong W, Branham, et al. Study of 202 natural, synthetic, and environmental chemicals for binding to the androgen receptor. *Chem. Res. Toxicol*. 2003;16:1338-1358. doi: <https://doi.org/10.1021/tx030011g>
- Morinaga H, Yanase T, Nomura M, et al. A benzimidazole fungicide, benomyl, and its metabolite, carbendazim, induce aromatase activity in a human ovarian granulosa-like tumor cell line (KGN). *Endocrinology*. 2004;145:1860-1869. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2003-1182>
- Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, et al. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2001;179:1-12. doi: <https://doi.org/10.1006/taap.2001.9347>
- Sanderson JT. 2-Chloro-s-triazine herbicides induce aromatase (CYP19) activity in H295R human adrenocortical carcinoma cells: A novel mechanism for estrogenicity? *Toxicological Sciences*. 2000;54:121-127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.06.009>
- Akingbemi BT, Klinefelter GR, Gunsalus GL, et al. A metabolite of methoxychlor, 2,2-bis(p-hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane, reduces testosterone biosynthesis in rat leydig cells through suppression of steady-state messenger ribonucleic acid levels of the cholesterol side-chain cleavage enzyme. *Biology of Reproduction*. 2000;62:571-578. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod62.3.571>
- Padmanabhan V, Cardoso RC, Puttabyatappa M. Developmental Programming, a Pathway to Disease. *Endocrinology*. 2016;157:1328-1340. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1003>
- Kirkley AG, Sargis RM. Environmental endocrine disruption of energy metabolism and cardiovascular risk. *Current Diabetes Reports*. 2014;14:494. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0494-0>
- Trevino LS, Wang Q, Walker CL. Hypothesis: Activation of rapid signaling by environmental estrogens and epigenetic reprogramming in breast cancer. *Reproductive Toxicology*. 2015;54:136-140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.12.014>
- Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J. Internal Medicine*. 2007;261:412-417. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809>
- World Health Organization (WHO). Obesity and Overweight. Geneva, Switzerland: WHO. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Banes CJ. Firefighters' cardiovascular risk behaviors: Effective Interventions and Cultural Congruence. *Workplace Health & Safety*. 2014;62:27-34. doi: <https://doi.org/10.3928/21650799-20131220-05>
- Hectors TL, Vanparys C, van der Ven K, et al. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia*. 2011;54:1273-1290. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2109-5>
- Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod Toxicol*. 2017;68:3-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.10.001>
- Liu C, Shi Y, Li H, et al. p,p'-DDE Disturbs the Homeostasis of Thyroid Hormones via Thyroid Hormone Receptors, Transthyretin, and Hepatic Enzymes. *Hormone and Metabolic Research*. 2011;43:391-396. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1277135>
- Capen CC. Mechanisms of chemical injury of thyroid gland. *Progress in Clinical and Biological Research*. 1994;387:173-191. doi: <https://europepmc.org/article/med/7526405>
- Kodavanti PRS. Neurotoxicity of persistent organic pollutants: possible modes of action and further consideration. *Dose Response*. 2005;3:273-305. doi: <https://doi.org/10.2203/dose-response.003.03.002>
- Dickerson S, Cunningham S, Patisaul H, et al. Endocrine disruption of brain sexual differentiation by developmental PCB exposure. *Endocrinology*. 2011;152(2):581-594. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-1103>
- Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption. *J. Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2006;102(1-5):175-179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.09.017>
- Jones DC, Miller GW. The effects of environmental neurotoxicants on the dopaminergic system: a possible role in drug addiction. *Biochemical Pharmacology*. 2008;76(5):569-581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.05.010>
- Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2011;127(1-2):27-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.05.002>
- Kamrin MA. Phthalate risks, phthalate regulation and public health: a review. *J Toxicology and Environmental Health, Part. B*. 2009;12:157-174. doi: <https://doi.org/10.1080/10937400902729226>
- Huang PC, Liou SH, Ho IK, et al. Phthalates exposure and endocrinal effects: an epidemiological review. *J Food Drug Analysis*. 2012;20:719-733. doi: <https://www.researchgate.net/profile/Po-Chin-Huang/publication/280919371>
- Коренева Е.М., Карпенко Н.А., Казак В.А. Экзогенные факторы гиподерматозности. Компоненты пластмасс — фталаты // *Репродуктивная эндокринология*. — 2011. — № 2. — С. 62-67. [Koreneva EM, Karpenko NA, Kazak VA. Exogenous factors of hypofertility. Components of plastics — phthalates. *Reproductive endocrinology*. 2011;2:62-67 (in Russ.)].

28. Hallgren S, Sinjari T, Håkansson H, et al. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Archives of Toxicology*. 2001;75:200-208. doi: <https://doi.org/10.1007/s002040000208>
29. Lema S, Dickey J, Schultz I, Swanson P. Dietary Exposure to 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (PBDE-47) alters thyroid status and thyroid hormone-regulated gene Ttranscription in the pituitary and brain. *Environmental Health Perspectives*. 2008; 116(12):1694-1699. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.11570>
30. Szabo D, Richardson V, Ross D, et al. Effects of perinatal PDBE exposure on hepatic phase I, phase II, phase III, and deiodinase 1 gene expression involved in thyroid hormone metabolism in rat male pups. *Toxicological Sciences*. 2009;107(1):27-39. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn230>
31. Kitamura S, Shinohara S, Iwase E, et al. Affinity for thyroid hormone and estrogen receptors of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers. *J Health Science*. 2008; 54:607-614. doi: <https://doi.org/10.1248/jhs.54.607>
32. Li F, Xie Q, Li XH, et al. Hormone activity of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on human thyroid receptor-beta: in vitro and in silico investigations. *Environmental Health Perspectives*. 2010;118:602-606. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.0901457>
33. Talsness CE, Shakibaei M, Kuriyama SN, et al. Ultrastructural changes observed in rat ovaries following in utero and lactational exposure to low doses of a polybrominated flame retardant. *Toxicol Lett*. 2005;157(3):189-202. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.02.001>
34. White R, Jobling S, Hoare SA, et al. Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology*. 1994;135:175-82. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.135.1.8013351>
35. Darbre PD, Harvey PW. Parabens can enable hallmarks and characteristics of cancer in human breast epithelial cells: a review of the literature with reference to new exposure data and regulatory status. *J Applied Toxicology*. 2014;34:925-938. doi: <https://doi.org/10.1002/jat.3027>
36. Kishi R, Nakajima T, Goudarzi H, et al. The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal Essential and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and the Birth Weight of Their Offspring: The Hokkaido Study. *Environmental Health Perspectives*. 2015;123(10):1038-1045. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1408834>
37. Barry V, Darrow LA, Klein M, et al. Early life perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and overweight and obesity risk in adulthood in a community with elevated exposure. *Environmental Research*. 2014;132:62-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.025>
38. Pavuk M, Schechter A, Akhtar F, et al. Serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin levels and thyroid function in air force veterans of the Vietnam war. *Annals Epidemiology*. 2003;13:335-343. doi: [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(02\)00422-2](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(02)00422-2)
39. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008;453:783-787. doi: <https://doi.org/10.1038/nature06902>
40. Grun F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2007;8:161-171. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9049-x>
41. Arsenescu V, Arsenescu RI, King V, et al. Polychlorinated biphenyl-77 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis. *Environmental Health Perspectives*. 2008;116:761-768. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.10554>
42. Saal FS, Nagel SC, Coe BL, et al. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012;354:74-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.001>
43. Ivry Del Moral L, LeCorre L, Poirier H, et al. Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (bisphenol S) in C57BL/6 mice. *Toxicology*. 2016;357-358:11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.05.02320>
44. Patisaul HB, et al. Accumulation and endocrine disrupting effects of the flame retardant mixture Firemaster® 550 in rats: an exploratory assessment. *J Biochemical and Molecular Toxicology*. 2013;27:124-136. doi: <https://doi.org/10.1002/jbt.21439>
45. Hu P, Kennedy RC, Chen X, et al. Differential effects on adiposity and serum marker of bone formation by post-weaning exposure to methylparaben and butylparaben. *Environmental Science and Pollution Research*. 2016;23:21957-21968. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7452-0>
46. Garcia-Arevalo M, Alonso-Magdalena P, Servitja JM, et al. Maternal Exposure to Bisphenol-A During Pregnancy Increases Pancreatic beta-Cell Growth During Early Life in Male Mice Offspring. *Endocrinology*. 2016;157:4158-4171. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1390>
47. Chamorro-Garcia R, Sahu M, Abbey RJ, et al. Transgenerational inheritance of increased fat depot size, stem cell reprogramming, and hepatic steatosis elicited by prenatal exposure to the obesogen tributyltin in mice. *Environmental Health Perspectives*. 2013;3:359-366. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.1205701>
48. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, et al. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One*. 2013;8:e55387. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055387>
49. Skinner MK, Manikkam M, Tracey R, et al. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC Medicine*. 2013;11:1. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-228>
50. Tang-Peronard JL, et al. Association between prenatal polychlorinated biphenyl exposure and obesity development at ages 5 and 7 years: a prospective cohort study of 656 children from the Faroe Islands. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;99:5-13. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.066720>
51. Vafeiadi M, Roumeliotaki T, Myridakis A, et al. Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. *Environmental Research*. 2016;146:379-387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.017>
52. Betts KS. Perfluoroalkyl acids: What is the evidence telling us? *Environmental Health Perspectives*. 2007;115:A250-A256. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.115-a250>
53. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*. 2013;339:172-177. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1230721>
54. Hauner H, Petruschke T, Russ M, et al. Effects of tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. *Diabetologia*. 1995;38:764-771. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250050350>
55. Lin Y, Wei J, Li Y, et al. Developmental exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate impairs endocrine pancreas and leads to long-term adverse effects on glucose homeostasis in the rat. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011;301:E527-E538. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00233.2011>
56. Bohacek J, Mansuy IM. Epigenetic inheritance of disease and disease risk. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:220-236. doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2012.110>
57. Bodin J, Stene LC, Nygaard UC. Can exposure to environmental chemicals increase the risk of diabetes type 1 development? *BioMed Research International*. 2015;2015:1-19. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/208947>
58. Lind L, Zethelius B, Salihovic S, et al. Circulating levels of perfluoroalkyl substances and prevalent diabetes in the elderly. *Diabetologia*. 2014;57:473-479. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3126-3>
59. Hectors TL, Vanparys C, van der Ven K, et al. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia*. 2011;54:1273-1290. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2109-5>
60. Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, et al. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS ONE*. 2011;6:e15977. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015977>
61. Kaiser JP, Lipscomb JC, Wesselkamper SC. Putative mechanisms of environmental chemical-induced steatosis. *International Journal of Toxicology*. 2012;31:551-563. doi: <https://doi.org/10.1177/1091581812466418>
62. Angrish MM, Dominici CY, Zacharewski TR. TCDD-elicited effects on liver, serum, and adipose lipid composition in C57BL/6 mice. *Toxicological Sciences*. 2013;131:108-115. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs277>

63. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
64. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, et al. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0140908. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140908>
65. Gray SL, Shaw AC, Gagne AX, et al. Chronic exposure to PCBs (Aroclor 1254) exacerbates obesity-induced insulin resistance and hyperinsulinemia in mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2013;76:701-715. doi: <https://doi.org/10.1080/15287394.2013.796503>
66. D'Souza A, Hussain M, Howarth FC, et al. Pathogenesis and pathophysiology of accelerated atherosclerosis in the diabetic heart. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2009;331:89-116. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0148-8>
67. Chan SH, Wu CW, Chang AY, et al. Transcriptional upregulation of brain-derived neurotrophic factor in rostral ventrolateral medulla by angiotensin II: Significance in superoxide homeostasis and neural regulation of arterial pressure. *Circulation Research*. 2010;107:1127-1139. doi: <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.225573>
68. Xie A, Walker NJ, Wang D. Dioxin (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) enhances triggered afterdepolarizations in rat ventricular myocytes. *Cardiovascular Toxicology*. 2006;6:99-110. doi: <https://doi.org/10.1385/ct.6:2:99>
69. Choi BR, Burton F, Salama G. Cytosolic Ca²⁺ triggers early afterdepolarizations and Torsade de Pointes in rabbit hearts with type 2 long QT syndrome. *The Journal of Physiology*. 2002;543:615-631. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.024570>
70. Cranefield PF. Action potentials, afterpotentials, and arrhythmias. *Circulation Research*. 1977;41:415-423. doi: <https://doi.org/10.1161/01.res.41.4.415>
71. Moon JM, Chun BJ. Acute endosulfan poisoning: A retrospective study. *Human & Experimental Toxicology*. 2009;28:309-316. doi: <https://doi.org/10.1177/0960327109106488>
72. LaMarca HL, Rosen JM. Estrogen regulation of mammary gland development and breast cancer: Amphiregulin takes center stage. *Breast Cancer Research*. 2007;9:304. doi: <https://doi.org/10.1186/bcr1740>
73. VoPham T, Brooks MM, Yuan JM, et al. Pesticide exposure and hepatocellular carcinoma risk: A case-control study using a geographic information system (GIS) to link SEER-Medicare and California pesticide data. *Environmental Research*. 2015;143:68-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.09.027>
74. Clary T, Ritz B. Pancreatic cancer mortality and organochlorine pesticide exposure in California, 1989-1996. *American Journal of Industrial Medicine*. 2003;43:306-313. doi: <https://doi.org/10.1002/ajim.10188>
75. Nagayama J, Tsuji H, Iida T, et al. Immunologic effects of perinatal exposure to dioxins, PCBs and organochlorine pesticides in Japanese infants. *Chemosphere*. 2007;67:S393-S398. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.05.134>
76. Stanculescu D, Margaritescu C, Stepan A, et al. E-cadherin in gastric carcinomas related to histological prognostic parameters. *Romanian Journal Morphology & Embryology*. 2011;52:1107-1112.
77. Walker BE. Tumors of Female Offspring of Mice Exposed Prenatally to Diethylstilbestrol. *Journal of the National Cancer Institute*. 1984;73:133-140. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/73.1.133>
78. Backlin BM, Persson E, Jones CJ, et al. Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure produces placental vascular and trophoblastic lesions in the mink (*Mustela vison*): A light and electron microscopic study. *APMIS*. 1998;106:785-799. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1998.tb00225.x>
79. Virtanen HE, Main KM, Skakkebaek NE, et al. Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005;207:501-505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.01.058>
80. Tomczak S, Baumann K, Lehnert G. Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. IV. Sex hormone alterations in HCH-exposed workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 1981;48:283-287. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00405615>
81. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:3457-3462. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.2153>
82. Guo LW, Wu Q, Green B, et al. Cytotoxicity and inhibitory effects of low-concentration triclosan on adipogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2012;262(2):117-123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.04.024>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Евтеева Анастасия Александровна**, ординатор [**Anastasia A. Evteeva**, resident]; адрес: Россия, 410054, г. Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137 [address: 137 Dm. Bolshaya Sadovaya street, 410054 Saratov, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4720-0216>; eLibrary SPIN:9250-6029; e-mail: yevteeva97@mail.ru

Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>;
eLibrary SPIN: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Евтеева А.А., Шеремета М.С., Пигарова Е.А. Эндокринные дисрапторы в патогенезе таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, патология репродуктивной системы // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 327-335.
doi: <https://doi.org/10.14341/omet12757>

TO CITE THIS ARTICLE:

Evteeva AA, Sheremeta MS, Pigarova EA. Endocrine disruptors in the pathogenesis of socially significant diseases such as diabetes mellitus, malignant neoplasms, cardiovascular diseases, pathology of the reproductive system. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):327-335. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12757>