



УДК 632.95.024:616.4:618

DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-1-6

«Журнал НАМН України» | 2021 | т. 27 | № 1 | С. 49–62

Пестициды как эндокринные деструкторы репродуктивной системы

(аналитический обзор литературы
и собственные исследования)

Н. Р. Шепельская , **Н. Г. Проданчук,**
Я. В. Колянчук

*Государственное предприятие «Научный центр
превентивной токсикологии, пищевой и
химической безопасности академика Л. И. Медведя
Министерства здравоохранения Украины»,
ул. Героев Оборонь, 6, Киев 03127, Украина*

В настоящее время одну из основных угроз для здоровья человека несомненно представляют эндокринные деструкторы (ЭД), так как они напрямую нарушают процессы обеспечения гомеостаза, контролируемые эндокринной системой, назначением которой является поддержание нормальных функций и развития в условиях постоянно меняющейся окружающей среды. Пестициды способны нарушать физиологическое функционирование многих эндокринных цепей и в том числе эндокринных механизмов, обеспечивающих репродуктивное здоровье. Следует отметить, что исследования, направленные на предупреждение химически индуцированных нарушений репродуктивной функции в человеческой популяции, являются одним из центральных направлений профилактической медицины, как по своей значимости, так и по сложности решаемых задач.

Анализ и обобщение результатов собственных многолетних исследований показали, что избирательная, а следовательно, наиболее опасная токсичность пестицидов для репродуктивной системы детерминирована эндокрин-опосредованными механизмами этиопатогенеза. Низкий уровень доз, индуцирующих патологические сдвиги репродуктивной функции в наших исследованиях, полностью подтверждает один из универсальных признаков, свойственных эндокрин-деструктивным соединениям.

Приведенные примеры демонстрируют широкий спектр возможных эндокрин-опосредованных механизмов репродуктивной токсичности пестицидов – эндокринных деструкторов. При этом

Pesticides as endocrine disruptors of the reproductive system

(literature review
and own research)

Ninel R. Shepelska ,
Mykola G. Prodanchuk, Yana V. Kolianchuk

*L. I. Medved's Research Center of Preventive
Toxicology, Food and Chemical Safety
of the Ministry of Health of Ukraine,
6 Heroiv Oborony St., Kyiv 03127,
Ukraine*

Currently, one of the main threats to human health is undoubtedly endocrine disruptors (ED), since they directly disrupt the processes of homeostasis maintenance, controlled by the endocrine system, the purpose of which is to maintain normal functions and development in a constantly changing environment. Pesticides can disrupt the physiological functioning of many endocrine axes, including the endocrine mechanisms that ensure reproductive health. It should be noted that research aimed at preventing chemically induced reproductive disorders in the human population is one of the central areas of preventive medicine, both in terms of their importance and the complexity of the tasks being solved.

Analysis and generalization of the results of our own long-term studies have shown that the selective, and, therefore, the most dangerous toxicity of pesticides for the reproductive system is determined by endocrine-mediated mechanisms of etiopathogenesis. The low level of doses inducing pathological changes in reproductive function in our studies fully confirms one of the universal signs inherent in endocrine-disruptive compounds. The above examples demonstrate a wide range of possible endocrine-mediated mechanisms of reproductive toxicity of pesticides – endocrine disruptors. However, it is very important to note that low doses may be more effective in changing some endpoints compared to high (toxic) doses.

очень важно отметить, что низкие дозы могут быть более эффективными при изменении некоторых конечных точек по сравнению с высокими (токсическими) дозами.

В настоящее время идентифицированы и изучены несколько механизмов, которые демонстрируют, как гормоны и ЭД вызывают немонотонные реакции в клетках, тканях и органах животных. Репродуктивная система, функционирование которой обеспечивается тонкой балансировкой действия андрогенов и эстрогенов, является одной из систем, представляющих уникальную возможность для моделирования немонотонной дозовой зависимости.

Всё изложенное свидетельствует о чрезвычайной опасности воздействия гормонально активных агентов на репродуктивное здоровье человека и его потомства. При этом угроза эндокрин-опосредованных нарушений для последующих поколений может реализоваться ещё и через индукцию механизмов развития эпигенетических трансгенерационных эффектов.

Принимая во внимание результаты исследований механизмов деструктивного действия ЭД, а также их способность к индуцированию немонотонной дозовой зависимости на чрезвычайно низком уровне доз, следует признать, что, по-видимому, назрела необходимость пересмотра парадигмы методологических подходов к регламентации пестицидов, обладающих эндокрин-деструктивными свойствами.

Ключевые слова: пестициды, эндокринные деструкторы, репродуктивная система.

Для цитирования: Шепельская НР, Проданчук НГ, Колянчук ЯВ. Пестициды как эндокринные деструкторы репродуктивной системы (аналитический обзор литературы и собственные исследования). Журнал Национальной академии медицинских наук Украины. 2021;27(1):49–62. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-1-3.

Статья поступила в редакцию 23.03.2021 года
Направлена на рецензирование 6.04.2021 года
Принята в печать 26.04.2021 года



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРЕВЕНТИВНОЙ ТОКСИКОЛОГИИ, ПИЩЕВОЙ И ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Л.И. МЕДВЕДА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ»

Шепельская Нинель Решадовна – д. м. н., ведущий научный сотрудник, ORCID: 0000-0002-9233-5398;

Проданчук Николай Георгиевич – д. м. н., проф., чл.-корр. НАМН Украины, директор Научного Центра, ORCID: 0000-0002-9229-9761;

Колянчук Яна Виталиевна – к. б. н., научный сотрудник, ORCID: 0000-0003-1263-2059.

Currently, several mechanisms have been identified and studied that demonstrate how hormones and ED induce non-monotonic reactions in animal cells, tissues and organs. The reproductive system, the functioning of which is ensured by a fine balancing of the action of androgens and estrogens, is one of the systems that presents a unique opportunity for modeling a non-monotonic dose dependence.

All of the above indicates the extreme danger of the impact of hormonally active agents on the reproductive health of a person and his offspring. At the same time, the threat of endocrine-mediated disorders for subsequent generations can also be realized through the induction of mechanisms of development of epigenetic transgenerational effects.

Taking into account the results of studies of the mechanisms of the ED destructive action, as well as their ability to induce non-monotonic dose dependence at an extremely low dose level, it should be admitted that, apparently, there is a need to revise the paradigm of methodological approaches to the regulation of pesticides with endocrine-disruptive properties.

Key words: pesticides, endocrine disruptors, reproductive system

For citation: Shepelska NR, Prodanchuk MG, Kolianchuk YV. Pesticides as endocrine disruptors of the reproductive system (literature review and own research). Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2021;27(1):49–62. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-1-3.

The article was received 23.03.2021
For review, 6.04.2021
Accepted for publication on 26.04.2021




INFORMATION ABOUT AUTHORS

L.I. MEDVED'S RESEARCH CENTER OF PREVENTIVE TOXICOLOGY, FOOD AND CHEMICAL SAFETY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

Ninel R. Shepelska – Dr. Sci. (Medicine), Chief Researcher, ORCID: 0000-0002-9233-5398

Mykola G. Prodanchuk – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Corr. Member of NAMS of Ukraine, Director of the Research Center, ORCID: 0000-0002-9229-9761;

Yana V. Kolianchuk – Cand. Sci. (Biology), Researcher; ORCID: 0000-0003-1263-2059.

Ninel R. Shepelska 
ORCID:0000-0002-9233-5398
shepelskaninel@gmail.com

Приоритетной задачей превентивной токсикологии является предупреждение и минимизация воздействия вредных факторов окружающей среды на здоровье человека. В контексте этого утверждения в настоящее время главную угрозу для человечества несомненно представляют эндокринные деструкторы (ЭД), так как они напрямую нарушают процессы обеспечения гомеостаза, тождественные самой сути понятия о здоровье, рассматриваемого в валеологии как «способность сохранять соответствующую возрасту устойчивость в условиях резких изменений количественных и качественных параметров триединого потока сенсорной, вербальной и структурной информации» [1].

А, как известно, эндокринная система является одной из основных систем гомеостатического контроля организма, назначением которой является поддержание нормальных функций и развития в условиях постоянно меняющейся окружающей среды. Тесно взаимодействуя с нервной системой, которая в основном отвечает за быстрые и немедленные реакции, примерно 30 различных желез, входящих в состав эндокринной системы, действуют медленнее и более устойчиво, чтобы регулировать такие разные процессы, как, например, репродуктивный цикл и рост костей, пролиферацию клеток и психосоциальное поведение. Многочисленные эндокринные железы также взаимодействуют друг с другом, образуя сложные петли обратной связи, которые жестко регулируют важнейшие физиологические процессы [2].

Естественно, что идентификация и характеристика опасности, а также оценка риска для человека химических соединений – эндокринных деструкторов приобретает особое значение для профилактической медицины.

По определению ВОЗ, «Эндокринный деструктор – это экзогенное вещество или смесь, которая изменяет функцию эндокринной системы и, следовательно, вызывает неблагоприятные последствия для здоровья человека и его потомства, или в (под) популяции» [3].

Впервые термин «эндокрин-деструктивные химические вещества» (endocrine-disruptor chemicals) был озвучен в 1991 году на научной конференции в Расине, штат Висконсин США, посвященной обсуждению растущих доказательств того, что воздействие гормоноподобных химических веществ наносит вред здоровью животных и человека [4].

Не будет преувеличением сказать, что именно с этого момента довольно резко поменялось отношение научного сообщества к эндокрин-опосредованной токсичности и научный мир в полной мере начал осознавать масштаб надвигающейся угрозы. Этому способствовали также последовавшие многочисленные публикации по этой тематике [5]. В этих сообщениях утверждалось о связи между нарушающими эндокринную систему химическими веществами и снижением количества сперматозоидов у человека [6–7], увеличением рака молочной железы [8–9], крипторхизмом и гипоспадией [10], а также аномалиями развития у диких животных [11]. Особое влияние оказала книга под названием «Наше украденное будущее: угрожаем ли мы нашей фертильности, интеллекту и выживанию?», написанная Colborn и соавт. в 1996 году [12].

Начиная с середины девяностых годов прошлого века, была проведена огромная работа, посвященная пониманию молекулярных механизмов действия ЭД. Были выявлены сотни химических соединений, обладающих эндокрин-деструктивными свойствами, изучены особенности их действия, намечены основополагающие направления их регламентации [2, 13, 14].

В настоящее время в мире синтезировано около 80 000 химических соединений [15] и идентифицировать эндокрин-опосредованную токсичность полного списка химических агентов не представляется возможным. Однако уже сейчас среди сотен протестированных веществ, которые наиболее широко циркулируют в биосредах человека, обычно в диапазоне доз частей на миллиард (ppb), обнаружено множество эндокринных деструкторов [16–19]. И одним из приоритетных химических факторов с точки зрения удельного веса их присутствия в исследуемых средах и масштабы возможных отрицательных последствий следует признать химические средства защиты растений, действию которых могут подвергаться большие группы населения (популяции в целом) и большинство обитателей животного мира [20, 21].

Пестициды способны нарушать физиологическое функционирование многих эндокринных цепей и в том числе эндокринных механизмов, обеспечивающих репродуктивное здоровье. Следует отметить, что исследования, направленные на предупреждение химически индуцированных нарушений репродуктивной функции в человеческой популяции, являются одним из центральных направлений профилактической медицины, как по своей значимости, так и по сложности решаемых задач.

В «Научном центре превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. академика Л. И. Медведя МЗ Украины» в течение многих лет осуществляется активное проведение планомерных всесторонних экспериментальных токсиколого-гигиенических и экспертно-аналитических исследований пестицидов, в том числе исследований их репродуктивной токсичности. Особую актуальность эти исследования приобрели в последние десятилетия, когда в Украину стали поступать многочисленные заявки на регистрацию пестицидных препаратов от фирм-производителей пестицидов-генериков, не обеспеченных токсикологическими базами данных. Для решения вопросов о возможности регистрации пестицидов-генериков в Украине, наряду с другими исследованиями, проводятся экспериментальные исследования их влияния на репродуктивную систему, на основании чего осуществляется идентификация опасности и оценка риска репродуктивной токсичности всех заявляемых препаратов.

Анализ и обобщение результатов собственных многолетних исследований показали, что избирательная, а следовательно, наиболее опасная токсичность пестицидов для репродуктивной системы детерминирована эндокрин-опосредованными механизмами этиопатогенеза (таблица) [22].

Как уже было сказано, для анализа и обобщения данных, нами были взяты соединения, проявившие избирательную токсичность для репродуктивной функции, то есть при их воздействии на уровне тестируемых доз в условиях

ТАБЛИЦА / TABLE

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ГЕНЕРИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ / RESULTS OF OUR OWN RESEARCH OF GENERIC PESTICIDES

Название действующего вещества (количество изученных генерических образцов) / Name of active ingredient (number of generic samples studied)	Недействующая доза / NOAEL*	Обобщённые результаты изучения генерических образцов каждого пестицида / Generalized results of the study of generic samples of each pesticide	
Карбендазим (К) / Carbendazim (C) – (20)	2,5 мг/кг массы тела (м.т.) / mg/kg body weight (bw)	Антиандрогенный эффект – нарушение процессов сперматогенеза (К, И, П, Б, Ф, Х, ХХ), снижение массы семенников и придатков (П, Б, Ф, Х), гипотрофия семенников и придатков, азооспермия (К), повышение внутриутробной гибели потомства (К, И, П, Ф), снижение индекса беременности (П) и уменьшение размера приплодов (Ф) у интактных самок при воздействии на ♂♂ / Antiandrogenic effect – impaired spermatogenesis (C, I, P, B, F, Ch, ChCh), decreased in testes and epididymis weight (P, B, F, Ch), hypotrophy of the testes and epididymis, azoospermia (C), increased intrauterine death of offspring (C, I, P, F), decreased pregnancy indexes (P), decreased litter size (F) in intact females when exposed to ♂♂	
Имазалил(И) / Imazalil (I) – (2)	0,5 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Пиримифос-метил (П) / Pyrimiphos-methyl (P) – (2)	0,3 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Бентазон (Б) / Bentazone (B) – (11)	1,0 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Флуорохлоридон (Ф) / Flurochloridone (F) – (1)	0,9 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Хлоримурон-этил (Х) / Chlorimuron-ethyl (Ch) – (2)	0,01 мг/кг м.т. для ♂♂ / mg/kg bw for ♂♂		
Хлормекват-хлорид (ХХ) / Chlormequat chloride (ChCh) – (3)	5,0 мг/кг м.т. для ♂♂ / mg/kg bw for ♂♂		
Тебуконазол (ТБ) / Tebuconazole (TB) – (1)	5,0 мг/кг м.т. / mg/kg bw		Нарушение баланса половых гормонов, изменение продолжительности эстроген- и прогестеронзависимой стадий эстрального цикла (ТБ, ТК, К, М, Ф, Б, Х). Увеличение прекоитального интервала при воздействии на ♂♂ (ТК, М) и ♀♀ (ТК), снижение индексов зачатия и фертильности, повышение внутриутробной гибели эмбрионов и плодов (Ф), снижение индекса беременности (Б), повышение гибели эмбрионов и плодов после имплантации (Х) при воздействии на ♀♀, снижение массы тела плодов F1 при воздействии на ♂♂ (Х) / Violation of sex hormones balance, leading to a significant change in the duration of the progesterone-dependent stage of the estrous cycle (TB, TK, C, M, F, B, X). Increase of the precoital interval when exposed to ♂♂ (TK, M) and ♀♀ (TK), decrease of the indexes of conception and fertility, increased intrauterine death of embryos and fetuses (F), decreased pregnancy index (B), increased post-implantation death of embryos and fetuses when exposed to ♀♀, decreased of F1 generation fetuses' body weight in intact females when exposed to ♂♂ (X)
Тетраконазол (ТК) / Tetraconazole (TK) – (1)	0,5 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Карбоксин (К) / Carboxin (C) – (5)	1,0 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Манкоцеб (М) / Mancozeb (M) – (8)	5,0 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Флутриафол (Ф) / Flutriafol (F) – (17)	1,0 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Беномил (Б) / Benomil (B) – (1)	2,0 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Хизалофоп-п-этил (Х) / Quisalofop-pethyl (Q) – (1)	0,2 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Ципроконазол (Ц) / Cyproconazole (C) – (12)	0,2 мг/кг м.т. / mg/kg bw	Антиандрогенный эффект - нарушение процессов сперматогенеза (Ц, Э, Т, А, λ-Ц, М), снижение массы семенников (Э, Т, А, α-Ц, λ-Ц, М, МБ) и придатков (Т, А, α-Ц, λ-Ц, М, МБ), снижение индекса оплодотворения и фертильности (Ц, Э, Т, α-Ц, λ-Ц), снижение индекса беременности (Т) и повышение внутриутробной гибели потомства (МБ) у интактных самок при воздействии на ♂♂. Нарушение баланса половых гормонов (Ц, Э, λ-Ц, М), увеличение продолжительности эстрального цикла (Ц), изменение продолжительности прогестеронзависимой (Э, М) и эстрогензависимой (α-Ц, МБ) стадий эстрального цикла, снижение индексов зачатия и фертильности (Ц, Э, А), а также количества живых плодов и их м.т. (Ц), повышение внутриутробной гибели эмбрионов (Т) при воздействии на ♀♀ / Antiandrogenic effect – impaired spermatogenesis (C, E, T, A, λ-C, M), decreased weight of testes (E, T, A, λ-C, α-C, M, MB) and epididymis (T, A, λ-C, α-C, M, MB), decreased of the indexes of conception and fertility (C, E, T, λ-C, α-C), decreased pregnancy index (T) and increased in intrauterine death of offspring in intact females when exposed to ♂♂. Violation of sex hormones balance (C, E, λ-C, M), increase in the duration of the estrous cycle (C), alteration of the duration of the progesterone-dependent (E, M) estrogen-dependent (α-C, MB) stages of the estrous cycle, decreased conception and fertility indexes (C, E, A), as well as the number of alive fetuses and their bw (C), increased intrauterine death of embryos when exposed to ♀♀	
Эпоксиконазол (Э) / Epxiconazole (E) – (5)	0,5 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Тиабендазол (Т) / Thiabendazole (T) – (7)	10,0 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Азоксистробин (А) / Azoxystrobin (A) – (14)	6,0 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
α-циперметрин (α-Ц) / α-cypermethrin (α-C) – (15)	0,2 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Лямбда-цигалотрин (λ-Ц) / Lambda-cyhalothrin (λ-C) – (18)	0,3 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Метолахлор (М) / Metolachlor (M) – (5)	5,0 мг/кг м.т. / mg/kg bw		
Метрибузин (МБ) / Metribuzin (MB) – (5)	<0,4 мг/кг м.т. для ♂♂, 1,5 мг/кг м.т. для ♀♀ / mg/kg bw		

Всего 156 генерических образцов / Total generic samples 156

Примітка / Note: * – NOAEL – no-observed-adverse-effect-level.

проведенных экспериментов не наблюдалось признаков системного токсического действия. Как видно из приведенных данных, у всех изученных пестицидов (100 %) выявлена способность к деструктивному действию на функцию половых гормонов, которое характеризуется изменением массы семенников и придатков, ухудшением параметров спермы у самцов, а также нарушением периодичности и продолжительности отдельных стадий эстрального цикла у самок. А поскольку патологические изменения эндокринного характера в конечном итоге затрагивают процессы спермато- и оогенеза, это приводит к нарушению оплодотворяющей функции сперматозоидов у самцов и к нарушению способности к зачатию у самок, а также сопровождается пониженной жизнеспособностью эмбрионов и плодов на этапах до- и постимплантационного периода развития. В результате у 17 соединений (77 %) обнаруживаются также такие изменения, как снижение индексов зачатия, оплодотворения, фертильности, беременности, увеличение продолжительности прекоитального интервала, повышение внутриутробной гибели эмбрионов и плодов (таблица). При этом 32 % пестицидов проявляют антиэстрогенную активность, 32 % – антиандрогенную и 36 % в одинаковой степени индуцируют как антиэстрогенный, так и антиандрогенный эффекты.

Низкий уровень доз, индуцирующих патологические сдвиги репродуктивной функции в наших исследованиях, полностью подтверждает один из универсальных признаков, свойственных эндокрин-деструктивным соединениям. В 2001–2002 годах на основании анализа огромного массива данных группа экспертов Национальной токсикологической программы (NTP) Агентства по охране окружающей среды (EPA) США пришла к заключению, что «эффекты низких доз широко распространены в исследованиях ЭД и могут быть ожидаемым значением по умолчанию для всех химических веществ с эндокринной активностью» [23].

В настоящее время совершенно точно установлено, что эффекты низких доз наблюдаются при исследовании множества конечных точек (end points) для огромного количества ЭД, включая пестициды, фармпрепараты, компоненты пластмасс и полимерных материалов, диоксин и его метаболиты, фитоэстрогены и многие другие [24].

Имеется достаточно доказательств влияния низких доз ЭД на развитие ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, на женское и мужское репродуктивное здоровье, включая бесплодие, изменения в структуре яичника и матки, менструальные и репродуктивные циклы, беременность и роды, мужское половое развитие, гипоспадии, крипторхизм, рак яичек, качество спермы, гормоночувствительный рак молочной железы, матки и яичников у женщин, рак простаты у мужчин, деструкцию ткани и функции щитовидной железы, разрушение оси гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа. ЭД влияют на развивающийся мозг, на рецепторы стероидных гормонов и стероидогенные ферменты, на сексуальный диморфизм мозга, который влияет на поведение и половую самоидентификацию, они индуцируют молекулярные эпигенетические трансгенерационные эффекты и т. д. [25–30].

Из-за различий в метаболизме, пути воздействия и других факторов в эксперименте может потребоваться введение относительно высокой дозы грызунам для получения концентраций в крови в диапазоне уровней у человека; однако это не должно рассматриваться как исследование с высокой дозой. «Для некоторых химических веществ низкие дозы могут потенциально находиться в диапазоне нанограм на килограмм, но для большинства химических веществ дозы в традиционном диапазоне микро- и миллиграмм на килограмм можно считать низкими дозами» [2, 31, 32].

Способность ЭД оказывать биологические эффекты в чрезвычайно низких дозах объясняются общими рецептор-опосредованными механизмами действия с природными гормонами, функционирующими на уровне нано- и пиколярных концентраций [33–35].

Ксеноагонисты взаимодействуют с рецептором андрогенов (AR) или с ядерными эстрогенными рецепторами (ER), с мембранно-ассоциированными ER (mER α и mER β), которые идентичны ядерному ER [36–38], а также с трансмембранным ER, называемым рецептором, связанным с G-белком 30, структурно отличающимся от ядерного ER и кодируемым отдельным геном [39]. Эти мембранно-ассоциированные рецепторы способны воздействовать на негеномные стероиды в клетках различных типов [40, 41], индуцируя таким образом быстрые и сильные эффекты, зафиксированные для некоторых пестицидов [42, 43]. Кроме того, ЭД индуцируют другие эффекты, которые не зависят от связывания с классическими или мембранно-связанными рецепторами стероидных гормонов. Так, например, было показано, что бисфенол А (BPA), дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), диэтилstilбестрол (DES), нонилфенол и октилфенол нарушают активность Ca²⁺-канала и/или передачу сигналов Ca²⁺ в некоторых типах клеток [44–45], вызывая неожиданные эффекты за счёт опосредованных рецепторами действий вне классической эндокринной системы.

Существуют также варианты на ранних этапах развития плода, когда сбалансированная буферная система для эндогенных гормонов может быть нарушена вследствие неспособности имитатора гормона связываться с буферными белками. Таким образом, весь циркулирующий ЭД может быть физиологически активным, из-за чего нарушается защита плода от повышенного воздействия гормона в чувствительные периоды развития [46].

И наконец, ЭД способны разрушать несколько гормональных систем одновременно [47].

Так, например, такой способностью обладают изученные нами представители класса триазолов (тебуконазол, тетраконазол, флутриафол, ципроконазол, эпоксиконазол), которые поражают одновременно и репродуктивную эндокринную систему, и эндокринную функцию щитовидной железы. Кроме того, они проявляют также слабо выраженную агонистическую афинность к арилуглеводородному рецептору (AhR) [48–53].

Обнаруженные нами патологические сдвиги репродуктивной функции этих фунгицидов обусловлены ингибированием множества различных CYP и в частности CYP19 (ароматазы), играющей, как известно, важную роль в био-

синтезе эстрогенов из андрогенов [48, 54, 55]. Однако эндокрин-деструктивное действие азольных соединений на репродуктивную функцию большинства видов не исчерпывается только ингибированием выработки ароматазы. Как показали многие исследования, триазолы являются также антагонистами эстрогенных и андрогенных рецепторов, что и демонстрируют полученные нами результаты, характеризующиеся антиандрогенным и антиэстрогенным эффектами одновременно. Таким образом, тестируемые соединения проявляют свою эндокрин-опосредованную токсичность, действуя через несколько механизмов нарушения эндокринной цепи. Их способность вмешиваться в биосинтез стероидных гормонов приводит к повышенной выработке прогестерона и снижению производства тестостерона и эстрадиола, что указывает также на ингибирование ферментов, участвующих в превращении прогестерона в тестостерон [56].

Другим механизмом эндокрин-деструктивного действия на репродуктивную функцию обладают изученные нами представители класса бензимидазолов (беномил, карбендазим, тиабендазол), являющиеся классическими антиандрогенами, индуцирующими выработку эстрогена за счет повышенной активности ароматазы [57].

Как показывают исследования последних лет, механизмы повреждающего действия бензимидазолов при воздействии на млекопитающих аналогичны таковым при воздействии на целевые организмы. Эти соединения связываются с макромолекулами тубулина – белка, полимеризующегося в микротрубочки. Микротрубочки участвуют в процессах ядерного и клеточного деления, в поддержании структуры клеток, их внутренней организации, в перемещении органелл. Нарушение их образования приводит к нерасхождению хроматид при делении ядра и последующим нарушениям внутренней организации клеток. Также вещества этой группы за счет своих метаболитов могут ингибировать биосинтез нуклеиновых кислот ДНК и РНК и процессы дыхания [58]. Предполагается, что такой представитель бензимидазолов, как карбендазим, по-видимому, связывается с неуказанным сайтом на тубулине и подавляет динамику сборки микротрубочек. Это приводит к остановке клеточного цикла на фазе G₂/M и индукции апоптоза, благодаря чему в последние годы карбендазим исследуется как перспективное противоопухолевое лекарственное средство [59].

Индукцируемые бензимидазолами нарушения в процессе деления и созревания сперматозоидов, приводят к появлению неполноценных половых клеток, угнетению их производства и, в ряде случаев, к полной азооспермии. Lu и соавт. [60] на основании результатов экспериментальных исследований предположили, что в патогенез гонадотоксичности карбендазима могут быть вовлечены также андрогензависимые рецепторы и андрогенные механизмы, возможно, связанные с негативным влиянием карбендазима на эндокринную функцию клеток Лейдига и угнетением выработки ими андрогенных гормонов [61]. В наших собственных исследованиях среди всех изученных пестицидов наиболее манифестный антиандрогенный эффект демонстрирует именно карбендазим.

Что касается механизма обнаруженных нами нарушений репродуктивной функции под влиянием азоксистробина, то он может быть обусловлен нарушением стероидогенеза, как у самок, так и у самцов. Ряд авторов при исследовании этого пестицида на рыбках данио (*Danio rerio*) наблюдали значительное подавление генов *cyp19a* (в яичниках) и *cyp19b* (в головном мозге), кодирующих ароматазу P450, а также заметное повышение регуляции гена *cyp17a*, который кодирует 17 α -гидроксилазу – фермент человека, участвующий в метаболизме прогестерона. Имело место также заметное повышение регуляции связанных со стероидогенезом генных последовательностей 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы (*hsd17b*) и 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (*hsd3b*), которые кодируют ферменты, метаболизирующие стероиды. Это приводило к снижению концентрации 17 β -эстрадиола (E2) и повышению концентрации тестостерона (T) у самок. Однако повышающая регуляция *cyp17*, *hsd3b* и *hsd17b* у самцов не увеличивала концентрацию T, что может быть связано с тем, что более значительная повышающая регуляция *cyp19a* и *cyp19b* увеличивает большее превращение T в E2 [62].

В наших исследованиях нарушение процессов сперматогенеза и повышение внутриутробной гибели потомства у подопытных самцов выявлено при изучении репродуктивной токсичности фунгицида имазалила. Это может быть обусловлено тем, что имазалил влияет на экспрессию генов, связанных с андрогенными рецепторами, и участвующих в синтезе холестерина и тестостерона. Имазалил также ингибирует активность ароматазы в микроооцитах яичников [63].

Антиандрогенный эффект пиримифос-метила, по-видимому, связан с блокированием андрогенного рецептора (AR), поскольку известно, что инсектициды фосфорорганического происхождения действуют как антагонисты AR и взаимодействуют с рецептором эстрогена в исследованиях *in vitro*. Обнаруженное нами снижение массы семенников и придатков, индуцированное воздействием пиримифос-метила, объясняется блокированием андрогенных дигидротестостерон-зависимых рецепторов, сопровождающимся изменениями в ткани яичек [64].

Нарушение баланса половых гормонов, приводящее к достоверному изменению продолжительности эстроген- и прогестеронзависимых стадий эстрального цикла при воздействии манкоцеба на самок и увеличению прекоитального интервала у самцов, очевидно связаны со способностью этого фунгицида оказывать эндокрин-деструктивное действие на функцию половых желез и щитовидной железы одновременно. Манкоцеб подавляет выработку стероидогенных ферментов яичек, которые непосредственно влияют на репродуктивную функцию самцов. Эти наблюдаемые эффекты манкоцеба могут быть связаны с гормональным дисбалансом на любой из стадий гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной или гипоталамо-гипофизарно-гиреоидной оси [65].

Метолахлор, который в наших исследованиях репродуктивной токсичности проявил нарушение процессов сперматогенеза, снижение массы семенников и придатков, а также изменение продолжительности прогестеронзависимой стадии эстрального цикла самок крыс, спосо-

бен стимулировать выработку ароматазы, что приводит к возрастанию образования эстрадиола из тестостерона [66]. Он также деструктивно воздействует на стероидогенез и на оси гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа (НРТ), и гипоталамус–гипофиз–надпочечники (НРА), поскольку ингибирует экспрессию генов *сyp19a2* и *TSH β* , а также нарушает продукцию кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH) [67].

Нарушение продолжительности прогестеронзависимой стадии эстрального цикла, повышение постимплантационной гибели эмбрионов и плодов при воздействии хизалафоп-п-этила на самок можно объяснить его эстрогеноподобным действием. Недавние исследования показали, что хизалафоп-п-этил формирует стабильные взаимодействия с лиганд-связывающим доменом эстрогенных рецепторов ESR1 и ESR2a в экспериментах на рыбах данио, что свидетельствует о возможности связывания этого гербицида с рецепторами эстрогена (ESR) [68].

Приведенные примеры демонстрируют широкий спектр возможных эндокрин-опосредованных механизмов репродуктивной токсичности пестицидов – эндокринных деструкторов. При этом очень важно отметить, что низкие дозы могут быть более эффективными при изменении некоторых конечных точек по сравнению с высокими (токсическими) дозами.

Этот эффект, так называемой немонотонной дозовой зависимости (НДЗ), также является фундаментальным признаком ЭД.

При немонотонном ответе на графическом изображении зависимости доза–эффект наклон кривой меняет знак где-то в пределах диапазона исследуемых доз. Кривые доза–эффект часто бывают U-образными (с максимальными ответами изучаемой конечной точки, наблюдаемыми при низких и высоких дозах) или инвертированными U-образными (с максимальными ответами, наблюдаемыми при промежуточных дозах). Некоторые случаи являются более сложными, с несколькими точками вдоль кривой, в которых наклон кривой меняет знак.

Ранее отсутствие знаний о механизмах, объясняющих появление немонотонной зависимости доза–эффект, использовалось в качестве основания для игнорирования этих явлений. Но сейчас это уже неприемлемо, поскольку были идентифицированы и изучены несколько механизмов, которые демонстрируют, как гормоны и ЭД вызывают немонотонные реакции в клетках, тканях и органах животных. Эти механизмы включают: 1) цитотоксичность, 2) клеточно-тканеспецифичные рецепторы и кофакторы, 3) селективность рецепторов, 4) подавление рецепторов и десенсибилизацию, 5) конкуренцию рецепторов и 6) эндокринные петли отрицательной обратной связи.

Названные механизмы хорошо понятны, и, расшифровывая подробное биологическое представление об этиологии немонотонной зависимости на молекулярном уровне, полностью опровергают предположение, которое было центральным в регуляторной токсикологии о том, что кривые доза–ответ по умолчанию являются монотонными [69–71].

1 Ряд наблюдений указывает на то, что ЭД (как и физиологические гормоны) могут быть высокотоксичными в

высоких дозах, но при низких физиологически значимых дозах способны изменять биологические конечные точки. Исследования с цитотоксичностью были проведены с эстрадиолом и они ясно указывают на то, что эффекты эстрадиола в высоких дозах токсичны через механизмы, не опосредованные ER. Естественно, этот механизм распространяется и на ксеногормональные соединения.

2 Немонотонный дозовый ответ может генерироваться вследствие специфичности ответа рецепторов различных клеток и тканей на один и тот же лиганд или ЭД. Комбинация двух или более монотонных ответов, перекрывая друг друга, воздействует на общую конечную точку противоположными способами по разным путям. Так, было показано, что эстрогены вызывают пролиферацию клеток и ингибируют апоптоз в некоторых клеточных популяциях, но ингибируют пролиферацию и индуцируют апоптоз в других, причем комбинированный эффект представляет собой перевернутую U-образную кривую для числа клеток [72, 73].

Известны также примеры, когда один тип клеток отвечает по-разному на отличающиеся дозы одного и того же гормона. Некоторые исследования показали, что стероидные рецепторы контролируют только часть своих генов-мишеней непосредственно через связывание с промотором. Большинство изменений являются косвенными, через перестройки хроматина [74, 75].

Установлено, что разные типы клеток (*in vitro* и *in vivo*) реагируют неодинаково на один и тот же гормон. Иногда это происходит вследствие того, что они могут экспрессировать разные рецепторы, и эти рецепторы имеют разные ответы на один и тот же лиганд. Например, в некоторых тканях экспрессируется только один из двух основных ER (ER α и ER β), и действия через эти рецепторы важны не только для восприимчивости к гормону, но также для клеточной дифференцировки и перекрестного взаимодействия между компартментами ткани [76]. В других тканях экспрессируются как ER α , так и ER β , и эффекты передачи сигналов через эти два рецептора часто противоположны друг другу; например, действие эстрогена через ER α вызывает пролиферацию клеток в матке, а через ER β вызывает апоптоз [77]. Кроме того, присутствие разных кофакторов (корегуляторов) в разных типах клеток и тканей, влияющих на активацию или репрессию генов в ответ на присутствие гормона, также может влиять на селективность лиганда-рецептора и ДНК-связывающую способность, оказывая огромное влияние на способность гормона воздействовать на разные типы клеток [78, 79].

Хотя большая часть этих активностей происходит на уровне рецептора, также имеются доказательства того, что немонотонность может возникать на уровне организации тканей, что предполагает опосредование эффектов ксеногормонов стромально-эпителиальными компартментными взаимодействиями [80, 81].

3 Часто немонотонные дозовые ответы могут возникать из-за различий в аффинности к рецептору и, следовательно, в селективности ответа при низких и высоких дозах. Например, в низких дозах бисфенол А почти исключительно связывается с ER (включая mER), но в

высоких дозах он также может слабо связываться с другими рецепторами гормонов, такими как рецептор андрогена и рецептор гормонов щитовидной железы [82, 83]. Этот тип неселективности рецепторов довольно распространен для ЭД, и было высказано предположение, что связывание с различными рецепторами может быть объяснено разнообразной синдромологией, наблюдаемой после воздействия ЭД [84].

На самом деле, известно, что некоторые из химических веществ, в том числе пестициды, обладающие эффектом низких доз, действуют через множество рецепторов и путей. Таким образом, эффекты, наблюдаемые в высоких дозах, могут быть обусловлены связыванием нескольких рецепторов, в то время как эффекты низких доз могут быть вызваны взаимодействием только с одним рецептором или семейством рецепторов [85–87].

4 Существует также проблема десенсibilизации рецепторов, процесса, при котором снижение ответа на гормон происходит не из-за уменьшения количества доступных рецепторов, а из-за биохимической инактивации рецептора. Десенсibilизация обычно возникает, когда происходит повторное или непрерывное воздействие лиганда или ксеноагониста [88–91]. Ну и, наконец, существуют необратимые ксеноагонисты-блокаторы, необратимо блокирующие соответствующие рецепторы.

5 Комбинация эндогенных гормонов и ЭД также создает естественную среду для развития немонотонных ответов. При низких концентрациях как эндогенный гормон, так и ЭД связываются с рецепторами и активируют этот ответ, но при высоких дозах ЭД может превзойти природный лиганд. Возникает так называемое конкурентное ингибирование рецепторов. Математическое моделирование показывает, что инвертированные U-образные кривые будут иметь место независимо от аффинности связывания ЭД с рецептором и не будут наблюдаться, только если концентрация природного гормона позволит связать все рецепторы [42].

6 В некоторых случаях контроль над синтезом гормонов регулируется серией положительных и отрицательных петель обратной связи. Известно, что с помощью этих систем обратной связи некоторые гормоны контроли-

руют или влияют на собственную секрецию. Ряд исследований показывает, что эти петли отрицательной обратной связи могут инициировать НДЗ, когда продолжительность введения гормонов изменяется [92]. Например, кратковременное воздействие эстрогена вызывает пролиферацию в матке и гипофизе, но более длительные гормональные схемы подавляют пролиферацию клеток [93, 94].

В исследованиях на животных индуцирование НДЗ наблюдается как общая характеристика гормональной терапии и воздействия ксено-эндокрин-деструктивных соединений. При этом наиболее поразительным является диапазон затронутых конечных точек: от событий более высокого порядка, таких как количество жизнеспособного потомства (что может быть связано с изменениями в самих репродуктивных тканях или репродуктивной оси) и поведенческих эффектов, до изменения веса органов и событий более низкого порядка, таких как экспрессия генов [95].

Неудивительно, что природные гормоны и ЭД индуцируют НДЗ и в человеческих популяциях. Хотя методы, необходимые для обнаружения немонотонности у людей, специфичны для области эпидемиологии, эти результаты подтверждают идею о том, что эти зависимости являются фундаментальной характеристикой гормонов и ЭД. Ученые пришли к выводу, что сходство конечных точек в исследованиях на клеточных культурах, на животных и в эпидемиологии являются доказательством общих механизмов для немонотонности на различных уровнях биологической сложности [96–98].

Одной из систем, представляющих уникальную возможность для моделирования НДЗ, является репродуктивная система, функционирование которой обеспечивается тонкой балансировкой действия андрогенов и эстрогенов.

Как было показано ранее [99], в наших исследованиях воздействия синтетического пиретроида лямбда-цигалотрина (ЛЦ) на репродуктивную систему самцов и самок крыс Wistar Han показателем, проявившим НДЗ, оказался уровень содержания тестостерона в сыворотке крови животных. При этом патологические изменения сперматогенеза описываются линейными дозовыми ответами (рис. 1).

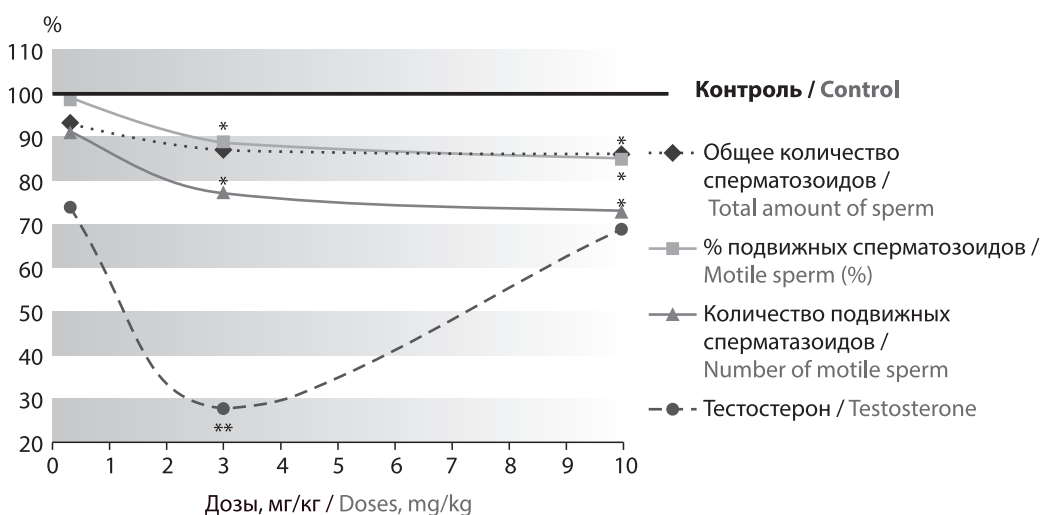


Рис. 1 / Fig. 1. Уровень содержания тестостерона в сыворотке крови и параметры спермы самцов крыс после периода экспозиции ЛЦ / Serum testosterone levels and sperm parameters in male rats after the period of LCT exposure.

Примечание / Note: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$ по сравнению с контрольной группой / * – $p \leq 0.05$; ** – $p \leq 0.01$ compared with the control group.

Как видно из приведенных на рис. 1 данных, уровень тестостерона в сыворотке крови проявляет тенденцию к снижению (статистически недостоверную) при воздействии минимальной (0,3 мг/кг м. т.) и максимальной (10 мг/кг м. т.) изученных доз, в то время как при воздействии средней дозы (3 мг/кг м. т.) эта тенденция достигает своего максимума и проявляется падением содержания тестостерона с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$).

На основании полученных нами результатов мы пришли к заключению о том, что тестируемый образец ЛЦ демонстрирует антиандрогенную активность, проявляющуюся нарушением процессов сперматогенеза, а также изменением уровней содержания тестостерона. Выявленные нами эффекты можно объяснить эстрогеноподобными свойствами ЛЦ, механизм действия которого подобен действию эндогенного гормона 17β-эстрадиола [100]. Известно, что эстрогены и, главным образом эстрадиол, который образуется в процессе ароматизации из тестостерона [101, 102], играют важнейшую роль в обеспечении нормального функционирования половой системы в мужских организмах [103–105]. Однако регуляция эстрадиолом многочисленных аспектов сперматогенеза [106–108], функционирования клеток Лейдига и Сертоли [109–111], а также влияние этого гормона на концентрацию спермы, морфологию и подвижность спермиев [112] и многие другие функции мужского полового тракта возможны исключительно в условиях соблюдения строгого физиологического баланса содержания эстрогенов в организме. Воздействие различных эндокринных ксеноэстрогенов (КЭ), к которым относится ЛЦ, запускает механизм антиандрогенного действия, подвергая деструкции все перечисленные выше регуляционные процессы. При воздействии ксеноэстрогенов возникают сложные взаимодействия с ER и эндогенным эстрадиолом, которые препятствуют физиологическому действию природных эстрогенов. René Viñas и соавт. [113] приводят основные типы немонотонных дозовых ответов поведения физиологического эстрадиола на воздействие КЭ, из анализа описания которых следует, что среднеактивный КЭ усиливает реакцию физиологического эстрогена при

низких уровнях доз, и ингибирует его при более высоких. Именно такую зависимость мы наблюдаем в нашем эксперименте при изучении уровня содержания тестостерона.

Однако в нашем эксперименте нарушение процессов сперматогенеза не имеет прямой корреляции с уровнем содержания тестостерона. Можно предположить, что подобное явление связано с тем, что функция эстрадиола варьирует в зависимости от клеток, в которых он производится. А в норме эндогенный эстрадиол в изобилии продуцируется различными клетками семенников и их придатков (незрелыми зародышевыми клетками, сперматозоидами, эпителием эфферентных каналов и проксимального эпидидимального канала, а также клетками Лейдига и клетками Сертоли), обеспечивая различные механизмы жизнедеятельности половых клеток, начиная от пролиферации и заканчивая апоптозом зародышевых клеток. И поскольку регулирование тестикулярных клеток эстрадиолом проявляет как тормозное, так и стимулирующее влияние, это указывает на зависимую от дозы и времени очень тонкую модуляцию [101, 114]. Также в работе Leavy и соавт. [114] показано, что под влиянием повышенных доз эстрадиола выявлена ослабленная экспрессия альфа-рецептора эстрогена (ERα) в клетках Сертоли, ответственных за регуляцию производства зародышевых клеток.

В процессе изучения стойкости нарушений, возникающих под влиянием тестируемого соединения в дозе 3 мг/кг м. т. (исследования после восстановительного периода), было установлено, что изменения параметров спермы и содержания тестостерона носят необратимый характер (рис. 2).

Анализируя и оценивая полученные нами результаты, мы предположили, что наблюдаемые патологические изменения связаны как с поражением клеток Сертоли, так и сперматогоний, о чём свидетельствует также и аномальное изменение уровня содержания тестостерона. Возможно, при воздействии средней дозы страдает часть эстрогенных рецепторов клеток Сертоли, причём ЛЦ выступает в роли необратимого конкурирующего ксеноагониста, необратимо блокирующего их физиологическое

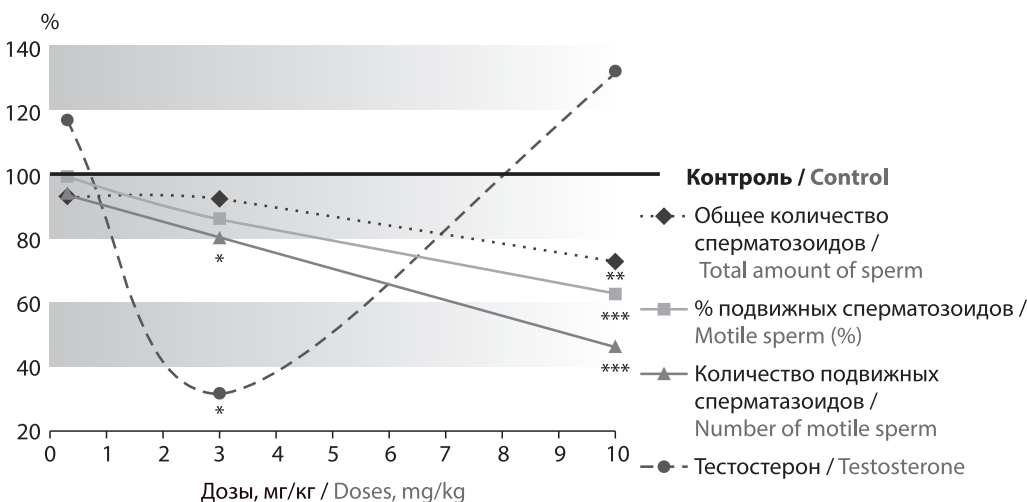


Рис. 2. / Fig. 2. Уровень содержания тестостерона в сыворотке крови и параметры спермы самцов крыс после периода восстановления в исследовании ЛЦ / Serum testosterone levels and sperm parameters in male rats after the recovery period in the LCT study.

Примечание / Note:
 * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$;
 *** – $p \leq 0,001$ по сравнению с контрольной группой / * – $p \leq 0.05$; ** – $p \leq 0.01$; *** – $p \leq 0.001$ compared with the control group.

действие, что подтверждается практически неизменными величинами изученных параметров в течение восстановительного периода. А максимальная изученная доза наряду с эндокрин-деструктивным эффектом оказывает ещё и цитотоксический эффект на сперматогониальную популяцию клеток.

Всё изложенное выше свидетельствует о чрезвычайной опасности воздействия гормонально активных агентов на репродуктивное здоровье человека и его потомства. Уже в 2009 году в докладе ВОЗ утверждается, что «эндокринные расстройства встречаются почти у каждого человека, прошедшего тестирование, и часто на более высоком уровне у детей» [115]. Угроза эндокрин-опосредованных нарушений для последующих поколений может реализоваться ещё и через индукцию механизмов развития эпигенетических трансгенерационных эффектов, которые описываются как наследственные изменения в экспрессии генов, не обусловленные изменениями в последовательности ДНК (т. е. не обусловленные мутацией). Механизмы их действия разнообразны и не совсем понятны, но последние данные свидетельствуют о том, что некоторые ЭД могут вызывать эпигенетические изменения, которые, в свою очередь, могут приводить к трансгенерационным эффектам ЭД на многие системы органов [116, 117].

Существует несколько возможных механизмов эпигенетического изменения, включая метилирование остатков цитозина в ДНК, посттрансляционную модификацию гистонов и измененную экспрессию микроРНК [118].

На сегодняшний день большинство исследований влияния ЭД на эпигенетические изменения были сосредоточены на метилировании ДНК, но ряд исследований касал-

ся также влияния ЭД на модификации гистонов и экспрессию микроРНК [119].

Метилирование ДНК представляет собой процесс, в котором метильные группы присоединяются к остаткам цитозина ферментами ДНК-метилтрансферазы (DNMT). Метилирование ДНК важно для нескольких нормальных процессов развития и репродуктивной функции, таких как гаметогенез и эмбриогенез [120, 121].

Модификация гистонов представляет собой процесс, в котором специфические аминокислоты в N-концевых концах гистонов подвергаются посттрансляционной модификации [119].

Молекулярные механизмы, посредством которых микроРНК и другие некодирующие РНК влияют на экспрессию генов, не совсем понятны, но вполне вероятно, что микроРНК играют роль в регуляции генов и организации хроматина [121].

В заключение нельзя не подчеркнуть, что во всех проведенных нами экспериментах в диапазоне изученных доз были установлены недействующие уровни (NOAEL), на основании которых в соответствии с существующими концептуальными принципами регуляторной токсикологии осуществлялась оценка риска репродуктивной токсичности тестируемых агентов. Однако, принимая во внимание результаты исследований механизмов деструктивного действия ЭД, а также их способность к индуцированию немонотонной дозовой зависимости на чрезвычайно низком уровне доз, следует признать, что, по-видимому, назрела необходимость пересмотра парадигмы методологических подходов к регламентации пестицидов, обладающих эндокрин-деструктивными свойствами.



СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- 1. Brekhman Il.** [Valeology. The beginning of the way]. Soviet Russia. 1980 May 29;(122):4. Russian.
- 2. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH et al.** Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* 2012 Jun;33(3):378-455. DOI: 10.1210/er.2011-1050.
- 3. Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, Van der Kraak G, editors.** Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors [Internet]. Geneva: WHO; 2002 [cited 2020 Dec 15]. Available from: https://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/.
- 4. Bern HA, Blair P, Brasseur S, Colborn T, Cunha G, Davis W et al.** Statement from the work session on chemically-induced alterations in sexual development: the wildlife/human connection [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: <http://www.ourstolenfuture.com/consensus/wingspread1.htm>.
- 5. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM.** Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect.* 1993 Oct;101(5):378-84. DOI: 10.1289/ehp.93101378.
- 6. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE.** Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 1992 Sep 12;305(6854):609-13. DOI: 10.1136/bmj.305.6854.609.
- 7. Sharpe RM, Skakkebaek NE.** Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet.* 1993 May 29;341(8857):1392-5. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90953-e.
- 8. Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H.** Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect.* 1993 Oct;101(5):372-7. DOI: 10.1289/ehp.93101372.
- 9. Hunter DJ, Kelsey KT.** Pesticide residues and breast cancer: the harvest of a silent spring? *J Natl Cancer Inst.* 1993 Apr 21;85(8):598-9. DOI: 10.1093/jnci/85.8.598.
- 10. Barlow S, Kavlock RJ, Moore JA, Schantz SL, Sheehan DM, Shuey DL et al.** Teratology Society Public Affairs Committee position paper: developmental toxicity of endocrine disruptors to humans. *Teratology.* 1999 Dec;60(6):365-75. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9926(199912)60:6<365::AID-TERA9>3.0.CO;2-6.
- 11. Sumpter JP.** Feminized responses in fish to environmental estrogens. *Toxicol Lett.* 1995 Dec;82-83:737-42. DOI: 10.1016/0378-4274(95)03517-6.
- 12. Colborn T, Dumanoski D, Myers JP.** Our stolen future: are we threatening our fertility, intelligence, and survival?: a scientific detective story. Boston; London: Little, Brown; 1996. xii, 306 p.
- 13. Marty MS, Carney EW, Rowlands JC.** Endocrine disruption: historical perspectives and its impact on the future of toxicology testing. *Toxicol Sci.* 2011 Mar;120 Suppl 1:S93-108. DOI: 10.1093/toxsci/kfq329.
- 14. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS et al.** EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015 Dec;36(6):E1-E150. DOI: 10.1210/er.2015-1010.
- 15. NRDC.** Toxic chemicals [Internet]. [cited 2020 Dec 10]. Available from: <https://www.nrdc.org/issues/toxic-chemicals>
- 16. Crain DA, Eriksen M, Iguchi T, Jobling S, Laufer H, LeBlanc GA et al.** An ecological assessment of bisphenol-A: evidence from

- comparative biology. *Reprod Toxicol.* 2007 Aug-Sep;24(2):225-39. DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.05.008.
- 17.** Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgarten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2010 Aug;118(8):1055-70. doi: 10.1289/ehp.0901716.
- 18.** Hays SM, Aylward LL. Using Biomonitoring Equivalents to Interpret Human Biomonitoring Data in a Public Health Risk Context. *J Appl Toxicol.* 2009 May;29(4):275-88. DOI: 10.1002/jat.1410.
- 19.** Clewell HJ, Tan YM, Campbell JL, Andersen ME. Quantitative Interpretation of Human Biomonitoring Data. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008 Aug 15;231(1):122-33. DOI: 10.1016/j.taap.2008.04.021.
- 20.** Hayes TB, Case P, Chui S, Chung D, Haeffle C, Haston K et al. Pesticide mixtures, endocrine disruption, and amphibian declines: are we underestimating the impact? *Environ Health Perspect.* 2006 Apr;114 Suppl 1(Suppl 1):40-50. DOI: 10.1289/ehp.8051.
- 21.** Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 2011 Jun;119(6):878-85. DOI: 10.1289/ehp.1002727.
- 22.** Shepelskaya NR, Kolianchuk YV. [Comparative analysis of different methodological approaches to the reproductive toxicity hazard identification of pesticides]. *Bull Probl Biol Med.* 2018;(3):238-46. Russian.
- 23.** Melnick R, Lucier G, Wolfe M, Hall R, Stancel G, Prins G et al. Summary of the National Toxicology Program's report of the endocrine disruptors low-dose peer review. *Environ Health Perspect.* 2002 Apr;110(4):427-31. DOI: 10.1289/ehp.02110427.
- 24.** Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol.* 2007 Aug-Sep;24(2):139-77. DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.07.010.
- 25.** Soto AM, Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C. Does breast cancer start in the womb? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Feb;102(2):125-33. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2007.00165.x.
- 26.** Krimsky S. Hormonal chaos: the scientific and social origins of the environmental endocrine hypothesis. Baltimore, Md.: Johns Hopkins University Press; 2000. xiii, 284 p.
- 27.** Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007 May;261(5):412-7. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
- 28.** Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr.* 2004 Dec;23(6 Suppl):588S-595S.
- 29.** Heindel JJ. Role of exposure to environmental chemicals in the developmental basis of reproductive disease and dysfunction. *Semin Reprod Med.* 2006 Jul;24(3):168-77. DOI: 10.1055/s-2006-944423.
- 30.** Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril.* 2008 Oct;90(4):911-40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.067.
- 31.** Kamrin MA. The "low dose" hypothesis: validity and implications for human risk. *Int J Toxicol.* 2007 Jan-Feb;26(1):13-23. DOI: 10.1080/10915810601117968.
- 32.** Brucker-Davis F, Thayer K, Colborn T. Significant effects of mild endogenous hormonal changes in humans: considerations for low-dose testing. *Environ Health Perspect.* 2001 Mar;109 Suppl 1(Suppl 1):21-6. DOI: 10.1289/ehp.01109s121.
- 33.** Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect.* 2003 Jun;111(8):994-1006. DOI: 10.1289/ehp.5494.
- 34.** Sheehan DM. Activity of environmentally relevant low doses of endocrine disruptors and the bisphenol A controversy: initial results confirmed. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000 Jun;224(2):57-60. DOI: 10.1046/j.1525-1373.2000.22401.x.
- 35.** Beato M, Klug J. Steroid hormone receptors: an update. *Hum Reprod Update.* 2000 May-Jun;6(3):225-36. DOI: 10.1093/humupd/6.3.225.
- 36.** Powell CE, Soto AM, Sonnenschein C. Identification and characterization of membrane estrogen receptor from MCF7 estrogen-target cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001 May;77(2-3):97-108. DOI: 10.1016/s0960-0760(01)00040-1.
- 37.** Levin ER. Minireview: Extranuclear steroid receptors: roles in modulation of cell functions. *Mol Endocrinol.* 2011 Mar;25(3):377-84. DOI: 10.1210/me.2010-0284.
- 38.** Levin ER. Plasma membrane estrogen receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2009 Dec;20(10):477-82. DOI: 10.1016/j.tem.2009.06.009.
- 39.** 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 Biochem Mol Biol.* 2006 Dec;102(1-5):175-9. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.09.017.
- 40.** Watson CS, Bulayeva NN, Wozniak AL, Finnerty CC. Signaling from the membrane via membrane estrogen receptor-alpha: estrogens, xenoestrogens, and phytoestrogens. *Steroids.* 2005 May-Jun;70(5-7):364-71. DOI: 10.1016/j.steroids.2005.03.002.
- 41.** Watson CS, Bulayeva NN, Wozniak AL, Alyea RA. Xenoestrogens are potent activators of nongenomic estrogenic responses. *Steroids.* 2007 Feb;72(2):124-34. DOI: 10.1016/j.steroids.2006.11.002.
- 42.** Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. Rapid endocrine disruption: environmental estrogen actions triggered outside the nucleus. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006 Dec;102(1-5):163-9. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.09.019.
- 43.** Thomas P, Pang Y, Filardo EJ, Dong J. Identity of an estrogen membrane receptor coupled to a G protein in human breast cancer cells. *Endocrinology.* 2005 Feb;146(2):624-32. DOI: 10.1210/en.2004-1064.
- 44.** Tanabe N, Kimoto T, Kawato S. Rapid Ca(2+) signaling induced by Bisphenol A in cultured rat hippocampal neurons. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006 Feb-Apr;27(1-2):97-104.
- 45.** Walsh DE, Dockery P, Doolan CM. Estrogen receptor independent rapid non-genomic effects of environmental estrogens on [Ca2+]i in human breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2005 Jan 31;230(1-2):23-30. DOI: 10.1016/j.mce.2004.11.006.
- 46.** Milligan SR, Khan O, Nash M. Competitive binding of xenobiotic oestrogens to rat alpha-fetoprotein and to sex steroid binding proteins in human and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) plasma. *Gen Comp Endocrinol.* 1998 Oct;112(1):89-95. DOI: 10.1006/gcen.1998.7146.
- 47.** Swedenborg E, Pongratz I. AhR and ARNT modulate ER signaling. *Toxicology.* 2010 Feb 9;268(3):132-8. DOI: 10.1016/j.tox.2009.09.007.
- 48.** Kjerstad MB, Taxvig C, Nellemann C, Vinggaard AM, Andersen HR. Endocrine disrupting effects in vitro of conazole antifungals used as pesticides and pharmaceuticals. *Reprod Toxicol.* 2010 Dec;30(4):573-82. DOI: 10.1016/j.reprotox.2010.07.009.
- 49.** Costa NO, Vieira ML, Sgarioni V, Pereira MR, Montagnini BG, Mesquita Sde F et al. Evaluation of the reproductive toxicity of fungicide propiconazole in male rats. *Toxicology.* 2015 Sep 1;335:55-61. DOI: 10.1016/j.tox.2015.06.011.
- 50.** Cremonese C, Piccoli C, Pasqualotto F, Clapauch R, Koifman RJ, Koifman S et al. Occupational exposure to pesticides, reproductive hormone levels and sperm quality in young Brazilian men. *Reprod Toxicol.* 2017 Jan;67:174-85. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.01.001.
- 51.** Trudeau VL, Thomson P, Zhang WS, Reynaud S, Navarro-Martin L, Langlois VS. Agrochemicals disrupt multiple endocrine axes in amphibians. *Mol Cell Endocrinol.* 2020 Aug 1;513:110861. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110861
- 52.** Vieira ML, Costa NO, Pereira MRF, de Fatima Paccola Mesquita S, Moreira EG, Gerardin DCC. Chronic exposure to the fungicide propiconazole: Behavioral and reproductive evaluation of F1 and F2 generations of male rats. *Toxicology.* 2017 Aug 15;389:85-93. DOI: 10.1016/j.tox.2017.07.012.
- 53.** Teng M, Chen X, Wang C, Song M, Zhang J, Bi S et al. Life cycle exposure to propiconazole reduces fecundity by disrupting the steroidogenic pathway and altering DNA methylation in zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Int.* 2020 Feb;135:105384. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105384.
- 54.** Zarn JA, Brusweiler BJ, Schlatter JR. Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14 alpha-demethylase and aromatase. *Environ Health Perspect.* 2003 Mar;111(3):255-61. DOI: 10.1289/ehp.5785.
- 55.** Zhang X, Hecker M, Tompsett AR, Park JW, Jones PD, Newsted J et al. Responses of the medaka HPG axis PCR array and reproduction to prochloraz and ketoconazole. *Environ Sci Technol.* 2008 Sep 1;42(17):6762-9. DOI: 10.1021/es800591t.

- 56.** Kjaerstad MB, Andersen HR, Taxvig C, Hass U, Petersen MA, Metzdorff SB et al. Effects of azole fungicides on the function of sex and thyroid hormones [Internet]. 2007 [cited 2020 Dec 15]. Available from: <http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2007/978-87-7052-538-1/pdf/978-87-7052-539-8.pdf>
- 57.** McKinlay R, Plant JA, Bell JN, Voulvoulis N. Endocrine disrupting pesticides: implications for risk assessment. *Environ Int.* 2008 Feb;34(2):168-83. DOI: 10.1016/j.envint.2007.07.013.
- 58.** Handbook Pesticidy.ru. [Benzimidazoles] [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: https://www.pesticidy.ru/group_substances/benzimidazoly-Russian.
- 59.** PubChem – NIH. Carbendazim C9H9N3O2 [Internet]. [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carbendazim#section=Top>
- 60.** Lu SY, Liao JW, Kuo ML, Wang SC, Hwang JS, Ueng TH. Endocrine-disrupting activity in carbendazim-induced reproductive and developmental toxicity in rats. *J Toxicol Environ Health A.* 2004 Oct 8;67(19):1501-15. DOI: 10.1080/15287390490486833.
- 61.** Rajeswary S, Kumaran B, Ilangoan R, Yuvaraj S, Sridhar M, Venkataraman P et al. Modulation of antioxidant defense system by the environmental fungicide carbendazim in Leydig cells of rats. *Reprod Toxicol.* 2007 Nov-Dec;24(3-4):371-80. DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.03.010.
- 62.** Cao F, Zhu L, Li H, Yu S, Wang C, Qiu L. Reproductive toxicity of azoxystrobin to adult zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Pollut.* 2016 Dec; 219:1109-21. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.09.015.
- 63.** Jin C, Zhang R, Fu Z, Jin Y. Maternal exposure to imazalil disrupts the endocrine system in F₁ generation mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2019 Apr 15;486:105-12. DOI: 10.1016/j.mce.2019.03.002.
- 64.** Ngoula F, Watcho P, Dongmo MC, Kenfack A, Kamtchouing P, Tchoumboue J. Effects of pirimiphos-methyl (an organophosphate insecticide) on the fertility of adult male rats. *Afr Health Sci.* 2007 Mar;7(1):3-9. DOI: 10.5555/afhs.2007.7.1.3.
- 65.** Ksheerasagar RL, Kaliwal BB. Temporal effects of mancozeb on testes, accessory reproductive organs and biochemical constituents in albino mice. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2003 Dec;15(1):9-17. DOI: 10.1016/j.etap.2003.08.006.
- 66.** Mathias FT, Romano RM, Sleiman HK, de Oliveira CA, Romano MA. Herbicide metolachlor causes changes in reproductive endocrinology of male wistar rats. *ISRN Toxicol.* 2012 Apr 18;2012:130846. DOI: 10.5402/2012/130846.
- 67.** Quintaneiro C, Patricio D, Novais SC, Soares AMVM, Monteiro MS. Endocrine and physiological effects of linuron and S-metolachlor in zebrafish developing embryos. *Sci Total Environ.* 2017 May 15;586:390-400. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.11.153.
- 68.** Zhu LZ, Qi SZ, Cao FJ, Mu XY, Yang Y, Wang C. Quizalofop-P-ethyl exposure increases estrogen axis activity in male and slightly decreases estrogen axis activity in female zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol.* 2017 Feb;183:76-84. DOI: 10.1016/j.aquatox.2016.12.011.
- 69.** Fenner-Crisp PA. Endocrine modulators: risk characterization and assessment. *Toxicol Pathol.* 2000 May-Jun;28(3):438-40. DOI: 10.1177/019262330002800313.
- 70.** Lucier GW. Dose-response relationships for endocrine disruptors: what we know and what we don't know. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997 Aug;26(1 Pt 1):34-5. DOI: 10.1006/rtph.1997.1114.
- 71.** Sheehan DM, Willingham E, Gaylor D, Bergeron JM, Crews D. No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: how little is too much? *Environ Health Perspect.* 1999 Feb;107(2):155-9. DOI: 10.1289/ehp.99107155.
- 72.** Geck P, Maffini MV, Szelei J, Sonnenschein C, Soto AM. Androgen-induced proliferative quiescence in prostate cancer cells: the role of AS3 as its mediator. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Aug 29;97(18):10185-90. DOI: 10.1073/pnas.97.18.10185.
- 73.** Soto AM, Sonnenschein C. The two faces of janus: sex steroids as mediators of both cell proliferation and cell death. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Nov 21;93(22):1673-5. DOI: 10.1093/jnci/93.22.1673.
- 74.** Carroll JS, Meyer CA, Song J, Li W, Geistlinger TR, Eeckhoute J et al. Genome-wide analysis of estrogen receptor binding sites. *Nat Genet.* 2006 Nov;38(11):1289-97. DOI: 10.1038/ng1901.
- 75.** Maffini M, Denes V, Sonnenschein C, Soto A, Geck P. APRIN is a unique Pds5 paralog with features of a chromatin regulator in hormonal differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 Jan;108(1-2):32-43. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2007.05.034.
- 76.** Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev.* 2007 Jul;87(3):905-31. DOI: 10.1152/physrev.00026.2006.
- 77.** Morani A, Warner M, Gustafsson JA. Biological functions and clinical implications of oestrogen receptors alpha and beta in epithelial tissues. *J Intern Med.* 2008 Aug;264(2):128-42. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01976.x.
- 78.** Kang HY, Tsai MY, Chang C, Huang KE. Mechanisms and clinical relevance of androgens and androgen receptor actions. *Chang Gung Med J.* 2003 Jun;26(6):388-402.
- 79.** Jeyakumar M, Webb P, Baxter JD, Scanlan TS, Katzenellenbogen JA. Quantification of ligand-regulated nuclear receptor corepressor and coactivator binding, key interactions determining ligand potency and efficacy for the thyroid hormone receptor. *Biochemistry.* 2008 Jul 15;47(28):7465-76. DOI: 10.1021/bi800393u.
- 80.** Humphreys RC, Krajewska M, Krnacik S, Jaeger R, Weiher H, Krajewski S et al. Apoptosis in the terminal endbud of the murine mammary gland: a mechanism of ductal morphogenesis. *Development.* 1996 Dec;122(12):4013-22.
- 81.** McGrath CM. Augmentation of the response of normal mammary epithelial cells to estradiol by mammary stroma. *Cancer Res.* 1983 Mar;43(3):1355-60.
- 82.** Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Nov;87(11):5185-90. DOI: 10.1210/jc.2002-020209.
- 83.** Sohoni P, Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J Endocrinol.* 1998 Sep;158(3):327-39. DOI: 10.1677/joe.0.1580327.
- 84.** Tilghman SL, Nierth-Simpson EN, Wallace R, Burrow ME, McLachlan JA. Environmental hormones: Multiple pathways for response may lead to multiple disease outcomes. *Steroids.* 2010 Aug-Sep;75(8-9):520-3. DOI: 10.1016/j.steroids.2010.05.004.
- 85.** Valkusz Z, Nagyri G, Radacs M, Ocsko T, Hausinger P, Laszlo M et al. Further analysis of behavioral and endocrine consequences of chronic exposure of male Wistar rats to subtoxic doses of endocrine disruptor chlorobenzenes. *Physiol Behav.* 2011 Jul 6;103(5):421-30. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.03.016.
- 86.** Manfo FP, Chao WF, Moundipa PF, Pugeat M, Wang PS. Effects of maneb on testosterone release in male rats. *Drug Chem Toxicol.* 2011 Apr;34(2):120-8. DOI: 10.3109/01480545.2010.482589.
- 87.** Jiang Y, Zhao J, Van Audekercke R, Dequeker J, Geusens P. Effects of low-dose long-term sodium fluoride preventive treatment on rat bone mass and biomechanical properties. *Calcif Tissue Int.* 1996 Jan;58(1):30-9. DOI: 10.1007/BF02509543.
- 88.** Freedman NJ, Lefkowitz RJ. Desensitization of G protein-coupled receptors. *Recent Prog Horm Res.* 1996;51:319-51.
- 89.** Lohse MJ. Molecular mechanisms of membrane receptor desensitization. *Biochim Biophys Acta.* 1993 Nov 7;1179(2):171-88. DOI: 10.1016/0167-4889(93)90139-g.
- 90.** Bohm SK, Grady EF, Bunnett NW. Regulatory mechanisms that modulate signalling by G-protein-coupled receptors. *Biochem J.* 1997 Feb 15;322(Pt 1):1-18. DOI: 10.1042/bj3220001.
- 91.** Shankaran H, Wiley HS, Resat H. Receptor downregulation and desensitization enhance the information processing ability of signalling receptors. *BMC Syst Biol.* 2007 Nov 9;1:48. DOI: 10.1186/1752-0509-1-48.
- 92.** Lesser B, Bruchovsky N. Effect of duration of the period after castration on the response of the rat ventral prostate to androgens. *Biochem J.* 1974 Aug;142(2):429-31. DOI: 10.1042/bj1420429.
- 93.** Wiklund J, Wertz N, Gorski J. A comparison of estrogen effects on uterine and pituitary growth and prolactin synthesis in F344 and Holtzman rats. *Endocrinology.* 1981 Nov;109(5):1700-7. DOI: 10.1210/endo-109-5-1700.
- 94.** Stormshak F, Leake R, Wertz N, Gorski J. Stimulatory and inhibitory effects of estrogen on uterine DNA synthesis. *Endocrinology.* 1976 Dec;99(6):1501-11.
- 95.** Vandenberg LN, Wadia PR, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. The mammary gland response to estradiol: monotonic at the cellular level, non-monotonic at the tissue-level of organization? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006 Nov;101(4-5):263-74. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.06.028.
- 96.** Schell LM, Burnitz KK, Lathrop PW. Pollution and human biology. *Ann Hum Biol.* 2010 Jun;37(3):347-66. DOI: 10.3109/03014461003705511.

97. Thorburn AW, Holdsworth A, Proietto J, Morahan G. Differential and genetically separable associations of leptin with obesity-related traits. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Jun;24(6):742-50. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801213.
98. Lieb W, Sullivan LM, Harris TB, Roubenoff R, Benjamin EJ, Levy D et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care*. 2009 Apr;32(4):612-6. DOI: 10.2337/dc08-1596.
99. Prodanchuk NG, Shepelskaya NR, Kolianchuk YV, Evtushenko TV. [Irreversibility of antiandrogenic effect of lambda-cyhalothrin after the recovery period in the study on male wistar han rats]. *Bull Probl Biol Med*. 2018;(4 Vol 2):173-81. Russian.
100. Zhao M, Zhang Y, Liu W, Xu C, Wang L, Gan J. Estrogenic activity of lambda-cyhalothrin in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. *Environ Toxicol Chem*. 2008 May;27(5):1194-200. DOI: 10.1897/07-482.1.
101. Fietz D, Ratzenbock C, Hartmann K, Raabe O, Kliesch S, Weidner W et al. Expression pattern of estrogen receptors α and β and G-protein-coupled estrogen receptor 1 in the human testis. *Histochem Cell Biol*. 2014 Oct;142(4):421-32. DOI: 10.1007/s00418-014-1216-z.
102. Bernardino RL, Alves MG, Silva J, Barros A, Ferraz L, Sousa M et al. Expression of estrogen receptors α (ER- α), β (ER- β), and G protein-coupled receptor 30 (GPR30) in testicular tissue of men with Klinefelter syndrome. *Horm Metab Res*. 2016 Jun;48(6):413-5. DOI: 10.1055/s-0042-105151.
103. Lambard S, Galeraud-Denis I, Saunders PT, Carreau S. Human immature germ cells and ejaculated spermatozoa contain aromatase and oestrogen receptors. *J Mol Endocrinol*. 2004 Feb;32(1):279-89. DOI: 10.1677/jme.0.0320279.
104. Bujan L, Mieusset R, Audran F, Lumbroso S, Sultan C. Increased oestradiol level in seminal plasma in infertile men. *Hum Reprod*. 1993 Jan;8(1):74-7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137878.
105. Foucault P, Drasdowsky MA, Carreau S. Germ cell and Sertoli cell interactions in human testis: evidence for stimulatory and inhibitory effects. *Hum Reprod*. 1994 Nov;9(11):2062-8. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138394.
106. Chimento A, Sirianni R, Casaburi I, Pezzi V. Role of estrogen receptors and g protein-coupled estrogen receptor in regulation of hypothalamus-pituitary-testis axis and spermatogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Jan 16;5:1. DOI: 10.3389/fendo.2014.00001.
107. Chimento A, Sirianni R, Delalande C, Silandre D, Bois C, Ando S et al. 17 beta-estradiol activates rapid signaling pathways involved in rat pachytene spermatocytes apoptosis through GPR30 and ER α . *Mol Cell Endocrinol*. 2010 May 14;320(1-2):136-44. DOI: 10.1016/j.mce.2010.01.035.
108. Royer C, Lucas TF, Lazari MF, Porto CS. 17Beta-estradiol signaling and regulation of proliferation and apoptosis of rat Sertoli cells. *Biol Reprod*. 2012 Apr 12;86(4):108. DOI: 10.1095/biolreprod.111.096891.
109. Zhai J, Lanclous KD, Abney TO. Estrogen receptor messenger ribonucleic acid changes during Leydig cell development. *Biol Reprod*. 1996 Oct;55(4):782-8. DOI: 10.1095/biolreprod55.4.782.
110. Bernardino RL, Costa AR, Martins AD, Silva J, Barros A, Sousa M et al. Estradiol modulates Na(+)-dependent HCO₃⁻ transporters altering intracellular pH and ion transport in human Sertoli cells: A role on male fertility? *Biol Cell*. 2016 Jul;108(7):179-88. DOI: 10.1111/boc.201500094.
111. Yang WR, Zhu FW, Zhang JJ, Wang Y, Zhang JH, Lu C et al. PI3K/Akt Activated by GPR30 and Src regulates 17 β -estradiol-induced cultured immature boar Sertoli cells proliferation. *Reprod Sci*. 2017 Jan;24(1):57-66. DOI: 10.1177/1933719116649696.
112. Schulster M, Bernie AM, Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J Androl*. 2016 May-Jun;18(3):435-40. DOI: 10.4103/1008-682X.173932.
113. Vinas R, Jeng YJ, Watson CS. Non-genomic effects of xenoestrogen mixtures. *Int J Environ Res Public Health*. 2012 Aug;9(8):2694-714. DOI: 10.3390/ijerph9082694.
114. Leavy M, Trottmann M, Liedl B, Reese S, Stief C, Freitag B et al. Effects of elevated β -estradiol levels on the functional morphology of the testis – new insights. *Sci Rep*. 2017 Jan 3;7:39931. DOI: 10.1038/srep39931.
115. WHO chemicals safety – activity report 2009. World Health Organization; 2009.
116. Rissman EF, Adli M. Minireview: transgenerational epigenetic inheritance: focus on endocrine disrupting compounds. *Endocrinology*. 2014 Aug;155(8):2770-80. DOI: 10.1210/en.2014-1123.
117. Ho SM, Johnson A, Tarapore P, Janakiram V, Zhang X, Leung YK. Environmental epigenetics and its implication on disease risk and health outcomes. *ILAR J*. 2012;53(3-4):289-305. DOI: 10.1093/ilar.53.3-4.289.
118. Greally JM, Jacobs MN. In vitro and in vivo testing methods of epigenomic endpoints for evaluating endocrine disruptors. *ALTEX*. 2013;30(4):445-71. DOI: 10.14573/altex.2013.4.445.
119. Uzumcu M, Zama AM, Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Domest Anim*. 2012 Aug;47 Suppl 4(0 4):338-47. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2012.02096.x.
120. Lister R, Mukamel EA, Nery JR, Urich M, Puddifoot CA, Johnson ND et al. Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science*. 2013 Aug 9;341(6146):1237905. DOI: 10.1126/science.1237905.



РЕЗЮМЕ

Пестициди як ендокринні деструктори репродуктивної системи

(аналітичний огляд літератури та власні дослідження)

Н. Р. Шепельська , М. Г. Проданчук, Я. В. Колянчук

Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки академіка Л. І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони 6, Київ 03127, Україна

В даний час одну з основних загроз для здоров'я людини безсумнівно представляють ендокринні деструктори (ЕД), оскільки вони безпосередньо порушують процеси забезпечення гомеостазу, контрольовані ендокринною системою, призначенням якої є підтримка нормальних функцій і розвитку в умовах по-

стійно змінного навколишнього середовища. Пестициди здатні порушувати фізіологічне функціонування багатьох ендокринних ланцюгів і в тому числі ендокринних механізмів, що забезпечують репродуктивне здоров'я. Слід зазначити, що дослідження, спрямовані на запобігання хімічно індукованим порушенням репродуктивної функції в людській популяції, є одним з центральних напрямків профілактичної медицини, як за своєю значимістю, так і за складністю вирішуваних завдань.

Аналіз і узагальнення результатів власних багаторічних досліджень показали, що вибірково, а, отже, найбільш небезпечна токсичність пестицидів для репродуктивної системи детермінована ендокринно-опосередкованими механізмами етіопатогенезу. Низький рівень доз, які індукують патологічні порушення репродуктивної функції в наших дослідженнях, повністю підтверджує одну з універсальних ознак, властивих ендокринно-деструктивним сполукам.

Наведені приклади демонструють широкий спектр можливих ендокринно-опосередкованих механізмів репродуктивної токсичності пестицидів – ендокринних деструкторів. При цьому дуже важливо відзначити, що низькі дози можуть бути більш ефективними при зміні деяких кінцевих точок у порівнянні з високими (токсичними) дозами.

В даний час ідентифіковано і вивчено кілька механізмів, які демонструють, як гормони і ЕД викликають немонотонні реакції в клітинах, тканинах і органах тварин. Репродуктивна система, функціонування якої забезпечується тонким балансуванням дії андрогенів і естрогенів, є однією з систем, що представляють унікальну можливість для моделювання немонотонної дозової залежності.

Все викладене свідчить про надзвичайну небезпеку впливу гормонально активних агентів на репродуктивне здоров'я людини та її потомства. При цьому загроза ендокринно-опосередкованих порушень для наступних поколінь може реалізуватися ще й через індукцію механізмів розвитку епігенетичних трансгенераційних ефектів.

Беручи до уваги результати досліджень механізмів деструктивної дії ЕД, а також їхню здатність до індукування немонотонної дозової залежності на надзвичайно низькому рівні доз, слід ви-

знати, що, мабуть, назріла необхідність перегляду парадигми методологічних підходів до регламентації пестицидів, які володіють ендокринно-деструктивними властивостями.

Ключові слова: пестициди, ендокринні деструктори, репродуктивна система.

Для цитування: Шепельська НР, Проданчук МГ, Колянчук ЯВ. Пестициди як ендокринні деструктори репродуктивної системи (аналітичний огляд літератури та власні дослідження). Журнал Національної академії медичних наук України. 2021;27(1):49–62. DOI: 10.37621/JNAMSU-2021-1-6.

.....
Статья поступила в редакцию 23.03.2021 | Направлена на рецензирование 6.04.2021 | Принята в печать 26.04.2021
.....