

ЭСТРОГЕННЫЕ ВЛИЯНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ОНТОГЕНЕЗ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

В современном индустриальном обществе производится и выделяется в окружающую среду большое количество химических соединений, которые оказывают эстрогенный, а в некоторых случаях антиандрогенный эффект на животных. Эти вещества различной химической природы, получившие название экоэстрогенов или ксеноэстрогенов (Davis, Bradlow, 1995; McLachlan, Arnold, 1996), включают большую группу пестицидов, медицинских препаратов, нефтепродуктов, некоторые виды пластмасс (в частности, содержащие фталаты), пищевых добавок и т.д. и обнаружены в достаточно больших количествах в озерах, реках, морях, почве и множестве других биотопов (Colborn et al., 1993). Имеется также сленговый вариант названия этих химических соединений: *gender benders* (Lutz, 1996). В последние десятилетия проблема влияния на развитие животных и человека этих химических соединений приобрела большую актуальность.

В частности, в связи с увеличением и интенсификацией сельскохозяйственного производства во всем мире активно применяют пестициды, многие из которых являются экоэстрогенами. Например, после окончания второй мировой войны ДДТ во многих странах применяли в качестве основного пестицида. Впоследствии выяснилось, что ДДТ и его метаболиты, наряду со специфическими для каждого из этих препаратов токсическими эффектами, способны имитировать воздействие натурального эстрадиола, связываясь с соответствующими эстрадиоловыми рецепторами (ЭР) в чувствительных клетках. Недавно также обнаружилось антиандрогенные свойства некоторых метаболитов ДДТ (Kelce et al., 1995). Применение ДДТ было запрещено или ограничено в 1971- 1972 гг. в большинстве стран, в частности в России. Однако было обнаружено, что многие другие хлорорганические пестициды, применяемые в развитых странах по сей день, такие как метоксихлор, эндосульфат, алдрин, диэлдрин, атразин, обладают эстрогенными свойствами.

Внимание многих исследователей было привлечено к этому направлению после того как было показано, что упомянутый выше ДДТ и его метаболиты способны оказывать феминизирующий эффект на животных. Было выявлено множество фактов снижения репродуктивного потенциала, нарушения онтогенеза, полового развития и полового поведения, а также других изменений у представителей дикой фауны, родившихся в условиях загрязнения окружающей среды экоэстрогенами. Перечислим лишь наиболее известные из этих наблюдений. Было обнаружено нарушение онтогенеза, изменение соотношения эстрадиола и тестостерона в крови и демаскулинизация аллигаторов, разводимых на одном из озер Флориды; появление гермафродитных форм у самцов рыб в местах сброса сточных вод; феминизация и нарушение гнездового поведения чаек; репродуктивные расстройства у норок, обитающих в районе Великих озер и пр. (см., например, Kavlock et al., 1996). Во всех этих случаях среда обитания была загрязнена большим количеством экоэстрогенов. Эти выводы в настоящее время подтверждены в экспериментах на лабораторных животных и различных тест-системах.

Наиболее драматический "эксперимент" был проведен в США в 1945- 1971 гг., когда диэтилstilбестрол (ДЭС) — мощный синтетический эстроген был применен в медицинской практике. ДЭС был синтезирован в 1938 году сэром Чарльзом Доддсом и явил собой первый синтетический эстрогенный препарат, не сходный по структуре с природным эстрадиолом. Сэр Чарльз Доддс вряд ли мог подозревать, что синтезированный им препарат испортит здоровье нескольким миллионам людей. В США ДЭС определенное время применяли для сохранения беременности у женщин, и около 4.5 млн девочек и мальчиков было рождено женщинами, получавшими ДЭС во время беременности. Хорошо известен факт изменения репродуктивного здоровья у дочерей этих женщин. Достигнув репродуктивного возраста, они страдали аномалиями беременности и репродуктивной дисфункцией, а также нарушениями иммунного статуса и периодами депрессии. Кроме того, у них часто наблюдалась редкая в этом возрасте вагинальная аденокарцинома. У сыновей женщин, получавших ДЭС во время беременности, также наблюдались репродуктивные расстройства после завершения пубертатного периода, такие как эпидидимальные кисты, крипторхизм и прочие нарушения, приводящие к снижению плодовитости.

Несмотря на то, что многие химические соединения, которые обладают эстрогенным эффектом (в частности, упоминавшийся ДДТ), запрещены к применению в ряде стран, человек в условиях современной цивилизации не может избежать контакта с экоэстрогенами, с чем связывают возрастание количества репродуктивных нарушений у мужчин (Sharpe, Skakkebaek, 1993), а также существенное увеличение частоты заболеваемости раком молочной железы у женщин (Davis, Bradlow, 1995) в большинстве индустриальных стран Европы и Северной Америки.

Как отмечается в специальном исследовании, окружающая среда в странах Восточной и Центральной Европы (Carpenter et al., 1996) загрязнена большим количеством отходов, потенциально опасных для здоровья; здесь же указывается на дефицит информации о состоянии загрязнения окружающей среды в странах бывшего СССР. В этой же работе говорится о том, что подавляющее большинство исследований, касающихся влияния химических воздействий окружающей среды на здоровье, репродуктивный потенциал и половое развитие, выполнено в Северной Америке и Западной Европе. Подчеркивается необходимость проведения подобных исследований в России и других странах Центральной и Восточной Европы.

Некоторые вопросы репродуктивной токсикологии, в частности возможность синергического взаимодействия различных экоэстрогенов, роль различных подтипов эстрогенных рецепторов, а также роль экоэстрогенов в возникновении раковых заболеваний до сих пор поляризуют научную общественность и вызывают оживленные дискуссии на страницах "Nature", "Science" и других журналов. У большинства исследователей, однако, не вызывает сомнения тот факт, что наиболее чувствительным к воздействию экоэстрогенов является развивающийся организм (Lutz, 1996).

Некоторые исследователи (их, правда, относительное меньшинство) считают, что опасность воздействия экоэстрогенов на репродуктивное здоровье сильно преувеличена (см., например, Ames, Gold, 1997). В подтверждение своего скепсиса по поводу

“экоэстрогенного бума”, имеющего место на страницах солидных научных журналов, эти исследователи приводят такие аргументы: существует большая группа природных эстрогенных соединений – фитоэстрогенов. Однако потребление фитоэстрогенов далеко не всегда приводит к снижению плодovitости и репродуктивного потенциала, хотя фитоэстрогены поедаются животными и человеком в существенно больших количествах по сравнению с теми экоэстрогенами, которые могут попасть в продукты питания. На первый взгляд эта ситуация представляется парадоксальной, поскольку дополнительные эстрогенные воздействия не являются индифферентными для животных. Однако фитоэстрогены и натуральный эстрадиол, в отличие от большинства синтетических экоэстрогенов, связываются с соответствующими белками плазмы крови, такими как SHBG (sex hormone binding globulin) и альфа-фетопротеин, подвергаясь своего рода секвестру, и фактическое воздействие на клетки животных у этих природных соединений оказывается не слишком сильным (Sharpe, Skakkebaek, 1993). Именно по этой причине в некоторых случаях фитоэстрогены, попадающие в организм с пищей, могут быть даже полезными для здоровья животных и человека. Например, фитоэстрогены, содержащиеся в сое (которая, как известно, очень богата фитоэстрогенами) стимулируют синтез SHBG печенью, приводя тем самым к снижению концентрации биологически активного (не связанного с глобулинами) эндогенного эстрадиола.

Более того, растения, кроме фитоэстрогенов, содержат множество других веществ. Эти вещества могут оказывать протективное воздействие на человека и животных, и суммарный эффект многих растений на здоровье человека и животных оказывается благотворным, несмотря на наличие в них фитоэстрогенов. Так, например, одним из главных факторов риска при возникновении рака молочной железы считается воздействие экоэстрогенов (Davis, Bradlow, 1995). При этом богатая сырыми овощами диета предполагается как мощный фактор, снижающий риск возникновения этой патологии. В частности, рекомендовано включение в рацион различных видов капусты, которая может изменять метаболизм эндогенного эстрадиола в благоприятном направлении (Davis, Bradlow, 1995).

Повышение содержания эндогенного эстрадиола (гиперэстрогенизация) или введение экзогенного эстрадиола во время наиболее ранних предимплантационных и периимплантационных этапов развития эмбриона может приводить к блокированию имплантации и срыву беременности. Этот природный механизм является достаточно чувствительным, однако появление синтетических соединений со слабой эстрогенной активностью (экоэстрогены) может способствовать преодолению этого природного механизма. Такие слабые эстрогенные влияния на развивающийся организм со стороны экоэстрогенов могут не сопровождаться срывом беременности, но приводить к отдаленным эффектам и влиять на репродуктивные характеристики развившихся до рождения животных на более поздних этапах онтогенеза.

Как явствует из предыдущего изложения, экоэстрогенное загрязнение окружающей среды является вездесущим в индустриальном мире. Некоторые исследователи считают, что нашу окружающую среду можно сравнить с “эстрогенным морем”. Как пренатальные стадии развития, так и ранний постнатальный онтогенез животных и человека является потенциальной мишенью экоэстрогенов. Поскольку эти химические соединения продолжают накапливаться в окружающей среде и имеется множество хорошо документированных свидетельств возникновения нарушений репродуктивной системы у представителей дикой фауны, то данная проблема имеет самое непосредственное отношение и к вопросу сохранения генетических ресурсов и исчезающих видов животных. Нам представляется актуальным также поиск экологически безопасных репродуктивных биотехнологий, которые могли бы ослабить или устранить негативные эффекты эстрогенных воздействий окружающей среды по отношению к эмбрионам животных.

Литература

1. Ames B., Gold L.S. Environmental pollution, Pesticides, and Prevention of Cancer: Misconceptions // *FASEB J.* — 1997. — Vol. 11. — P. 1041–1052.
2. Carpenter D.O., Suk W.A., Blaha K., Cikrt M. Hazardous Wastes in Eastern and Central Europe // *Environ. Health. Persp.* — 1996. — Vol. 104, № 3. — P. 244–248.
3. Colborn T, vom Saal F.S., Soto A.M. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans // *Environ. Health. Perspect.* — 1993. — Vol. 101. — № 5. — P. 378–384.
4. Davis D.L., Bradlow H. Can environmental estrogens cause breast cancer? // *Scientific American.* — 1995 (October). — P. 144–149.
5. Kavlock R.J., Daston G.P., DeRosa C. et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop // *Environ. Health. Perspect.* — 1996. — Vol. 104. — suppl. 4. — P. 715–740.
6. Kelce W.R., Stone C.R., Laws S.L. et al. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist // *Nature.* — 1995. — Vol. 375. — P. 581–585.
7. Lutz D. No Conception // *The Sciences.* — 1996. — Vol. 36, № 1. — P. 12–15.
8. McLachlan J.A., Arnold S.F. Environmental Estrogens // *American Scientist.* — 1996. — Vol. 84. — P. 452–461.
9. Sharpe R.M., Skakkebaek N.E. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? // *Lancet.* — 1993. — Vol. 341. — P. 1392–1395.