

ных механизмов гиппокампа и черной субстанции в поведенческих и судорожных нарушениях // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 1991. — Т. 111, № 3. — С. 235-239.

20. Engel J. Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy // *Epilepsy Res.* — 1996. — Vol. 26, N 1. — P. 141-150.

21. Mossy fiber sprouting after recurrent seizures during early development in rats / G. L. Holmes, M. Sarkisian, Y. Ben-Ari, N. Chevassus-Au-Louis // *J. Comp. Neurol.* — 1999. — Vol. 404, N 4. — P. 537-553.

22. Tuunanen J., Pitkanen A. Do seizures cause neuronal damage in rat amygdala kindling? // *Epilepsy Res.* — 2000. — Vol. 39, N 2. — P. 171-176.

23. Goodman J. H. Experimental models of status epilepticus // *Neuropharmacology methods in epilepsy research* / S. L. Peterson, T. E. Albertson, eds. — CRC Press, Boca Raton, 1998. — P. 95-125.

24. Cavalheiro E. A., Riche D. A., Le Gal La Salle G. Long-term effects of intrahippocampal kainic acid injection in rats: a method for inducing spontaneous recurrent seizures // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1982. — Vol. 53, N 6. — P. 581-589.

25. Ben-Ari Y., Cossart R. Kainate, a double agent that generates seizures: two decades of progress // *Trends Neurosci.* — 2000. — Vol. 23, N 11. — P. 580-587.

26. Goddard G. V. Analysis of avoidance conditioning following cholinergic stimulation of amygdala in rats // *J. Comp. Physiol. Psychol.* — 1969. — Vol. 68, N 2. — P. 1-18.

27. Loscher W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy // *Epilepsy Res.* — 2002. — Vol. 50, N 1-2. — P. 105-123.

28. Differential effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on seizures produced by pilocarpine in rats / C. Ikonomidou-Turski, E. A. Cavalheiro, L. Turski et al. // *Brain Res.* — 1988. — Vol. 462, N 2. — P. 275-285.

29. Meldrum B. S. Neuropathological consequences of chemically and electrically induced seizures // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1986. — Vol. 462. — P. 186-193.

30. Chemical kindling: implications for antiepileptic drugs-sensitive and resistant epilepsy models / A. A. Shandra, A. M. Mazarati, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // *Epilepsia.* — 1996. — Vol. 37, N 3. — P. 269-274.

31. Loscher W., Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs // *Epilepsy Res.* — 2002. — Vol. 50, N 1-2. — P. 3-16.

УДК 615.213.015.2+557.146.1

О. А. Шандра, О. А. Кашченко

МОДЕЛІ Й ОСНОВНІ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ХРОНІЧНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

Подано огляд літератури, в якому наводяться дані про основні патогенетичні механізми розвитку хронічного епілептогенезу. Розглядаються механізми розвитку епілептичної активності на моделях, серед яких автори приділяють увагу кіндлінгу та епілептичному статусу. Наводяться дані про можливі механізми розвитку фармакологічної резистентності за умов хронічної епілептичної активності. Зроблено висновок про актуальність пошуку та проведення експериментальних досліджень нових моделей хронічного судомного синдрому, які допоможуть вивчити його патогенетичні ланки.

Ключові слова: епілептична активність, хронічні форми епілепсії, кіндлінг, пілокарпін.

UDC 615.213.015.2+557.146.1

O. A. Shandra, O. A. Kashchenko

THE MODELS AND THE MAIN PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF CHRONIC EPILEPSY

The literature data and the data of our own experimental investigations give the information about the main pathogenetical mechanisms of chronic epilepsy. The mechanisms of the epileptic activity development using the kindling and status epilepticus models are discussed. Authors presented the data about the possible mechanisms of the pharmacological resistence development throughout the chronic epileptic activity. One could conclude about the importance of investigating of the new models that could help in the seizure syndrome pathogenesis studying.

Key words: epileptic activity, chronic forms of epilepsy, kindling, pilocarpin.

УДК 612.6:616.43

А. А. Зелинский, д-р мед. наук, проф., Е. О. Воскресенская, канд. мед. наук

ЭНДОКРИННЫЕ ДИЗРУПТОРЫ И СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Сообщение 1

Одесский государственный медицинский университет

Действие ряда чужеродных соединений (ксенобиотиков) подобно гормонам. Оно может проявляться в виде эстрогенных, андрогенных, тиреоидных и иных эффектов, либо в форме той или иной гормональной недостаточности.

По мере расширения списка химических загрязнителей среды стала очевидной неотлож-

ность изучения их отдаленных эффектов.

По современной терминологии, эндокринные дизрупторы (ЭД) — это органические соединения, которые связываются с белками ядерных гормонов [69; 72; 76; 95]. К семейству ядерных гормонов относятся стероиды, тереоиды, ретиноиды и активированные (гидроксилирован-

ные) формы витамина D3. Белки системы ядерных гормонов представлены рецепторами, белками-транспортерами и ферментами.

В Европейском сообществе, США и Японии в 1995–2000 гг. созданы программы по ЭД, под эгидой которых ежегодно проводятся конференции по оценке их риска для здоровья насе-

ления [60; 62; 63]. Рабочие группы изучают влияние на репродуктивную систему, нейрогенные, канцерогенные, иммуногенные токсические эффекты ЭД, а также их влияние на половую дифференцировку и половое развитие в популяциях животных и человека [15; 63–65; 67].

Известно, что ЭД могут нарушать гормональный гомеостаз, проявлять эстрогенный, антиэстрогенный или другой эндокринный эффект, так как эти органические соединения имеют некоторое сходство по химической структуре с гормонами, и, в первую очередь, по форме молекул [21; 94]. Это сходство определяет способность молекулы дизруптора связываться с транспортером, рецептором-коферментом метаболизма стероидных гормонов.

Белки-эстрогенорецепторы, как и другие рецепторные макромолекулы имеют «ниши»-сайты, в которые входят связывающиеся молекулы гормонов. И молекула эстрадиола, и молекула синтетического эстрогена имеет два гетероатома кислорода, находящиеся на строго определенном расстоянии. Эти атомы обеспечивают связывание эстрадиола с аминокислотами рецептора водородными связями. Сопоставление структуры эстрадиола, синестрола и ДДТ выявляет при общем различии их химической природы черты сходства: противоположные гетероатомы (у ДДТ вместо кислорода — хлор) расположены на одинаковом расстоянии друг от друга. Вследствие этого молекула ДДТ, входя в нишу рецептора эстрогенов, может связываться

с теми же аминокислотами и примерно с той же прочностью, что и молекула природного гормона. Главные условия — объем и форма ниши рецептора соответствуют молекуле дизруптора [62; 92; 95].

Другим примером первичного эффекта эндокринного дизруптора является ингибирование фермента 5-альфа-редуктазы, катализирующей превращение тестостерона в 5-альфа-дигидротестостерон (ДТС). При связывании с этим ферментом ЭД прекращается переход тестостерона в ДТС и начинается его избыточное накопление [75; 97]. При воздействии ЭД, например ДДД, на фермент ароматазу прекращается превращение тестостерона в эстрадиол, что приводит к эстрогенной недостаточности [65; 74; 76; 78].

Таблица 1

Основные эффекты эндокринных дизрупторов

Дизрупторы	Первичные эффекты с этиологической установленной связью	Автор
Пестициды ДДТ, ДДД, ДДЕ	Дети, Испания Задержка полового развития; патология развития; высокий уровень крипторхизма; обнаружение химикатов в образцах жировой ткани у детей, живущих возле теплиц	[82]
	Популяция дикой пантеры во Флориде Падение фертильности; врождённые уродства; аномалии сперматогенеза, отсутствие разницы в уровне эстрогенов плазмы у мужских и женских особей; тиреоидная дисфункция; иммуносупрессия	[63]
	Птицы района Великих Озер, США Явления демаскулинизации и феминизации в популяции птиц, питающихся рыбой из загрязнённых водоёмов	[72]
	Рыбы, Акапулько Нарушение половой дифференцировки, гермафродитизм	[65]
	Потомство грызунов после внутриутробного воздействия Нарушение поведенческих реакций «освоения» территории	[79]
	Жёны рыбаков озера Онтарио, Канада Укорочение длительности менструального цикла на 2,23 дня у потребляющих в среднем одну рыбу в месяц	[72]
ПХБ (полихлорированные бифенилы)	Популяция обезьян, Миссисипи Нарушение репродуктивной функции; падение плодовитости, рак яичек; тиреоидная и иммунная дисфункция	[62]
Диоксины	Мужчины, рабочие завода в Северном Вестерне, США Резкое снижение уровня тестостерона и увеличение уровня лютеинизирующего гормона в плазме крови	[99] [100]
ТХДД (тетрахлордibenзоксин)	Крысы, малые дозы Нарушение половой дифференцировки; перегородки влагалища; расщелины фаллоса; бесплодие обоих полов	[66]
ПХУ (полихлорированные углеводороды)	Дети после внутриутробного воздействия, Нидерланды Нарушение локомоторных, поведенческих реакций, олигофрения	[59]
	Потомство крыс При перитонеальном воздействии изменяют уровень тиреоидных гормонов в мозге на ранних стадиях, когда ТГ необходимы для развития головного мозга. Обнаружен в глиальных белках, синаптозине, кальциневрине, серотонинергических нейромедиаторах до 90-го дня постнатального развития	[70]

Толчком к постановке проблемы эндокринных дисрупторов послужили наблюдения нарушений половой функции популяций рыб, рептилий и птиц. Резкое падение фертильности аллигаторов после выброса ДДТ, морфологические изменения в тестикулах самцов рыб, явления феминизации и демаскулинизации у животных, нарушение полового поведения при воздействии ряда экотоксикантов подтверждает гипотезу их первичных эффектов на эндокринную систему [55; 59; 60]. В табл. 1 представлены основные эффекты ЭД, описанные в отчете рабочей группы по оценке риска ЭД для здоровья человека и окружающей среды.

Исследования Mattisona D. [78] показали, что экотоксиканты с эндокринно-дисрупторным потенциалом могут быть обнаружены в тканях гонад и даже в фолликулах и семенной жидкости. У жителей Великих озер (США) в семенной жидкости были обнаружены ДДТ, ДДЕ, находящиеся в воде как загрязнения, связанные с сельскохозяйственной деятельностью [59; 72]. Токсиканты, проникая в семенную плазму, могут адсорбироваться на сперматозоидах и оказывать неблагоприятное влияние на яйцеклетки, сам процесс оплодотворения и зародыши ранних стадий развития. Наблюдались также нарушения дифференцировки сперматозоидов и сперматид, астено- и тератоспермия. Таким образом, агрессия на потомство существует со стороны матери и со стороны отца (помимо воздействия среды) [52; 79; 81–83]. Доказательством влияния ухудшающихся экологических условий на репродуктивную систему является динамика спермограмм за последние 50 лет. Основные данные (концентрация, подвижность, морфология спермы) значительно ухудшились, что привело к пересмотру границ показателей нормоспермии эякулянта с 60 млн/мл, в 70-е гг. до

20 млн/мл в настоящее время (рекомендации ВОЗ) [27; 30; 31; 100].

Актуален вопрос о последствиях хронического воздействия малых доз токсикантов, в том числе не превышающих ПДК вредных веществ [1; 2; 5; 6; 8; 33; 34; 37; 38; 45]. Было отмечено, что уязвимость женских половых клеток к действию вредных факторов проявляется больше в определенные периоды полового цикла. Это происходит при попадании агента в организм женской особи в перiovуляторный период, совпадающий по времени с активными мейотическими преобразованиями в половой клетке, т. е. на заключительных этапах гаметогенеза, включающих и начальные стадии оплодотворения. Этот период репродуктивного процесса следует рассматривать как критический [11; 14; 16; 25; 26; 44; 46].

Не все вещества при их обычной концентрации проникают через гематофолликулярный (гематотестикулярный) барьер. Экотоксиканты, преодолевая эти барьеры, оказывают влияние на гонады и половые клетки опосредованно, через центральные (гипоталамус-гипофиз) регулирующие механизмы [1; 2; 27; 32; 47; 77; 101].

Оказалось, что ряд ЭД (в том числе и пестициды) вызывают нарушения менструального цикла и состояние ановуляции [39; 40; 49–51; 61; 66; 85; 86]. Ановуляция и нарушения менструального цикла связаны в этих случаях с изменением ритма и уровня секреции гипофизом гонадотропинов [19; 21; 25; 59; 91]. Расстройства менструального цикла имеют неспецифический характер, независимо от особенностей поллютанта. Характерна периодизация: период умеренных изменений продолжительности цикла и величины кровопотери, затем фаза адаптации, сменяющаяся фазой дезадаптации, проявляющейся ановуляторным состо-

янием, гипо- или аменореей, недостаточностью лютеиновой фазы и т. п. [9; 10; 31].

Другим эффектом является конкурентное связывание с рецепторами клеток теки и зернистого слоя яичников, гипоталамуса, гипофиза. Они могут выступать как антагонисты гонадотропных гормонов, оказывая влияние на их секрецию. J. Torpaci [90] показал, что это может привести к изменению гормонального профиля фолликула с эстрогенного на андрогенный и к его атрезии. Одной из основных причин нарушений менструальной функции является избыточное количество андрогенов или андрогеноподобных стероидов, исходящих из разных источников: надпочечников, яичников, эктопических очагов, а также экзогенного происхождения [1; 10; 56; 97]. Возможными причинами гиперандрогении являются ингибирование ферментов, регулирующих биосинтез стероидных гормонов, и дисрупция рецепторов андрогенов ксенобиотиками. Гиперандрогения возникает при избыточной активности свободных форм андрогенных или андрогеноподобных стероидов вследствие интенсивного стероидогенеза либо нарушения нейтрализации стероидов [53; 58; 87]. Первые симптомы гиперандрогении связаны с пубертатом в силу активизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и снижения уровня секстероидсвязывающего глобулина, обладающего высокой аффинностью к тестостерону. Акне, гипертрихоз, гирсутизм — клинические проявления гиперандрогении или признаки «стертой» вирилизации [88].

Ксенобиотики могут влиять на процессы внутрифолликулярного перезревания яйцеклетки [72; 83; 96]. У человека десинхронизация процессов созревания ооцитов и овуляции чаще всего возникает при смене ановуляторных и овуляторных циклов (например, в пубер-

Источники поступления эндокринных дизрупторов на территории Украины

Химическое название	Основные источники загрязнения	Автор
Полихлорированные дибензодиоксины и дибензофураны	Промышленные поллютанты Атмосферный воздух — дымовые газы от сжигания производственных отходов, мусора; ТЭЦ на угле, грузовые автомобили, производство бумаги и целлюлозы; почва и сточные воды; пища — жир и печень с/х животных, молочные продукты	[29; 33]
Полихлорированные бифенилы	Атмосферный воздух — дымовые газы; почва — корма с/х животных; вода — илистые осадки дна водоемов; пища — мясо и жир китов, птиц, питающихся рыбой, коровье молоко, упаковочные материалы продуктов питания	[9; 21; 26; 28]
Фенолы	Консерванты дерева, кожи, текстиля, овечья шерсть, акриловые волокна, лакокрасочные материалы; пища — рыба, томаты, яблоки, зерновые культуры, тростниковый сахар	[29]
Хлорорганические ароматические: ДДТ; ДДЕ нитрофен; броморг. Ароматические: децис; фанерон	Пестициды Сточные и поверхностные воды; почва — с/х удобрения; пища — овощные, плодовые, зерновые, бахчевые культуры; рыба; мясо птицы, свиней, крупного рогатого скота	[1; 9; 40; 50]
Фосфоорганические ароматические: метатион; фозалон	Атмосферный воздух; сточные и поверхностные воды; пища — овощные (особенно картофель, корнеплоды, молоко)	[1; 43]

татном периоде полового созревания) [31; 89; 90].

Анализ демографических сдвигов показал, что ухудшение качества потомства произошло быстрее, чем это позволяют объяснить наследственные закономерности: в 70-е гг. рождалось около 10 % детей с отклонениями и врожденными нарушениями, в 80-е — около 25 %, в 90-е — до 69 % [3; 4; 7; 12; 35; 36]. Ю. А. Гуркин предложил гонадотоксическую гипотезу возникновения демографических проблем, которая согласуется с перечисленными фактами.

С нашей точки зрения, эта гипотеза не объясняет ряд факторов. Согласно классификации ВОЗ, к врожденным порокам развития относятся «возникающие в антенатальном периоде развития нарушения структурного, функционального (поведенческого) и «биохимического» характера». Таким образом, к ним относятся не только «большие» морфологические пороки, но и отдаленные последствия в виде нарушений метаболических процессов, поведенческих реакций, общего развития ребенка [12; 27; 41; 42; 44; 46; 54; 57]. Мы не исключаем,

что некоторые нарушения полового развития, проявляющиеся в периоде полового созревания, являются следствием антенатального воздействия ЭД. Эта гипотеза подтверждается следующими фактами: нарушение половой дифференцировки мозга, которая длится до 18-й недели развития, возможна под влиянием прогестинных, кортикостероидов, антиандрогенов и эстрогенов [10; 12; 23; 24; 27]. Известно о структурном сходстве молекул ЭД перечисленных соединений, поэтому понятен механизм их эмбриотоксичности. Патологические состояния, наблюдаемые на территориях с повышенным уровнем ЭД, могут быть суммированы следующим перечнем (по данным Report of the Working Group on Endocrine Disruptors, 1999) [65].

1. Нарушение сперматогенеза: снижение общего числа и количества нормальных сперматозоидов — аномалии сперматогенеза. Резкое снижение фертильности у обоих полов.

2. Повышение количества самопроизвольных аборт, мертворождений, врожденных пороков развития, ранней постнатальной смертности.

3. Учащения аномалий строения мочеполовой сферы (особенно гипоспадии, крипторхизма, перегородки влагалища), недоразвития внутренних половых органов. Увеличение частоты нарушений половой дифференцировки.

4. Рост злокачественных образований гормонозависимых органов, особенно молочной железы, простаты, гонад.

5. Учащение патологии полового развития, задержка полового развития, нарушения менструальной функции, явления гипогонадизма и евнухидизма в популяции подростков.

6. Явления маскулинизации у женских особей и феминизации у мужских особей. Увеличение частоты тиреоидной дисфункции у взрослых и нарушение развития ЦНС, связанные с тиреоидной дисфункцией у детей.

7. Изменение соотношения полов в популяции и увеличение встречаемости дизиготных близнецов в популяции 60–80-х гг.

8. Нарушения иммунного ответа и иммуносупрессия.

Т. Weise [97] рассматривает эти факты как раннее тревожное предупреждение природы. В последние четыре десятилетия

тия наблюдается рост эндокриннозависимых новообразований молочных желез, простаты и гонад [59; 64; 80; 84; 98]. В некоторых регионах в водной среде и даже в питьевой воде выявлены природные и синтетические эстрогены [12; 28; 29; 34; 40; 43; 45].

Первые сведения о дизрупторных эффектах синтетических эстрогенов были получены при применении диэтилстильбэстрола (ДЭС). С 1947 г. этот препарат назначался женщинам с угрозой прерывания беременности [68; 71]. В 1971 г. Гербест и Ульфелдур обнаружили у дочерей этих женщин аномалии развития половых органов, аденокарциномы влагалища, а у сыновей — патологию полового тракта в виде крипторхизма и эпидидимальных кист. Эти данные рассматриваются как подтверждающие зависимость эффектов токсинов от критического периода [64; 69; 70; 72]. В этих наблюдениях впервые показано, что эффекты ЭД, проявляющиеся во взрослом организме потомства, могут не обнаруживаться при рождении и в период детства. Таким образом, установлена возможность токсических эффектов с чрезвычайно длительным (10–25 лет) латентным периодом. Причем последствия эти могут быть тяжелее любого врожденного порока [62]. По-видимому в эмбриональном, фетальном и юве-

нильном периодах ЭД воздействуют на организм иными механизмами, чем у взрослых [27; 31; 64].

К критическим относят те периоды онтогенеза, в регуляции которых эндокринная система играет особо важную роль [17; 18; 22; 27; 30; 52]. Критические стадии характеризуются различной длительностью, специфической видовой и органной чувствительностью, т. е. существует генетическая изменчивость и вариабельность ответов на воздействие ЭД [62; 63; 72; 73]. Некоторые агенты могут взаимодействовать с разными рецепторами одновременно, т. е. возникает множественный механизм действия единичного агента. Возможна обратная картина, когда несколько причин (агентов) вызывают единичный эффект [67]. Действие на организм ЭД может быть обратимым (вследствие дальнейшего созревания) и необратимым при воздействии на дифференцировку (эти эффекты имеют длительный латентный период) [80].

Необходимо помнить о способности ЭД к биокумуляции (т. е. накоплению), например, диоксинов в жировой ткани [20; 99; 101]. Помимо упомянутых первичных эффектов связывания с рецепторами, белками-транспортерами или ферментами гормонов, ЭД могут также действовать через гипоталамо-гипофизарную ось, вовлекая в

ответ паракринные и аутокринные сигнальные пути [72].

В изученных источниках классификации пестицидов [1; 5; 9; 25; 37; 40; 48; 50; 61] не отражена их химическая структура, что существенно затрудняет понимание проблемы.

Нами суммированы возможные источники поступления основных классов ЭД на территории Украины (табл. 2) и систематизированы основные пестициды, применяемые в регионе обследования, по химической структуре и их сродству к рецепторным белкам системы половых гормонов, что в определенной степени может быть использовано в разработке тех или иных способов защиты организма от отрицательного воздействия ЭД (табл. 3).

Для характеристики риска принята концепция токсически эквивалентных факторов (ТЭФ) [69]. Необходимым инструментом для успешного решения задачи являются модели QSAR (Quantitative Structure — Activity Relationships: динамическая структура — активность вещества), позволяющая прогнозировать эндокринно-дизрупторный потенциал химических агентов [30; 55; 93; 95; 96].

Перечисленные задачи весьма актуальны для нашей страны, о чем свидетельствует Национальный доклад о состоянии природной среды в Украине [29]. При обследовании обнаружены ДДТ и его метабо-

Таблица 3

Характеристика основных эндокринных дизрупторов, применяемых на территории Украины

Название	Брутто формула М	Гормональная активность или гонадотоксичность в эксперименте
Нитрофен (нитрохлор)	$C_{12}NO_3Cl_2H_7$	Не изучена. Двукратное введение беременным мышам вызывает гибель 100 % потомства
Метоксихлор	$C_{16}O_2Cl_3H_{15}$	Эстроген, ингибитор ароматазы
ДДТ	$C_{14}Cl_5H_9$	Ингибитор ароматазы
Апплауд (бупрофезин)	$C_{16}N_3OSH_{23}$	Антиандроген, вызывает снижение плодовитости самок, ингибитор ароматазы
Синэстрол, (гексэстрол)	$C_{18}O_2H_{22}$	Эстроген, лекарственное средство
Фозалон (золон, рубитокс, бензофосфат)	$C_{12}NO_4S_2PClH_{15}$	Антиандроген, ингибитор ароматазы

лит ДДЕ; изомеры ГХЦГ (гексахлорциклогексан): тиодан; тефлан; рогор. Диапазон превышения ПДК для ДДТ составляет от 1,3 до 2,9 ПДК. Во всех прибрежных районах Черного моря в воде и в донных отложениях содержится ДДТ и его основные метаболиты [11; 28].

Высокая загрязненность продуктов питания отмечена в Одесской области и в Крыму. В этих районах выявлена корреляция с заболеваемостью детей [11; 13; 16; 40; 41; 45; 49; 50]. При этом следует помнить, что в районах с высоким уровнем загрязнения пестицидами они постоянно обнаруживаются в женском молоке [1; 3; 9; 11; 12; 25; 33; 50].

Ряд особенностей формирующегося организма определяют его повышенную чувствительность к экотоксикантам. К ним относятся:

1) существование критических периодов развития нервной, иммунной и репродуктивной систем;

2) особенности процессов обмена растущего организма, незрелость ферментных систем детоксикации;

3) ограниченные функциональные возможности печени и почек, направленные на элиминацию ксенобиотиков;

4) интенсивные процессы формирования межнейронных связей в мозге и миелинизации нейронов;

5) относительно высокое содержание подкожной жировой клетчатки, создающей условия для депонирования липофильных ксенобиотиков [6; 8; 21; 38; 65].

Эти особенности отражают «открытость» всех систем растущего организма для окружающей среды. Ю. Е. Вельтищев указывает на то, что понятие ПДК (предельно допустимые концентрации) здесь неприемлемо, за основу должна быть принята линейная беспороговая модель, т. е. опасны любые концентрации и дозы ксенобиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдурахманова Ф. М.* Физическое и половое развитие девочек и девушек, подвергшихся воздействию пестицидов в антенатальном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. — Т., 1997. — 35 с.

2. *Азизова О. Н.* Патоморфология гипоталамуса при введении бутифоса // Матер. науч. конф. «Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды» — Л., 1987. — С. 6-8.

3. *Анализ основных показателей здоровья населения Украины и ресурсов здравоохранения за 1990–1996 гг.* — К.: Трелакс, 1997. — 139 с.

4. *Анализ гинекологической и венерической заболеваемости у несовершеннолетних / В. В. Циснецкий, Л. И. Гончар, А. В. Циснецкая и др.* // Буковин. мед. вісник. — 2000. — Т. 4, № 2-3. — С. 15-18.

5. *Бадаева Л. Н.* Потенциальная опасность воздействия хлорорганических пестицидов на систему мать — плод — потомство // Врач. дело. — 1986. — № 6. — С. 104-106.

6. *Баранов А. А., Волкова О. В., Сивочалова О. В.* Гистофизиологические перестройки в репродуктивной системе в условиях воздействия пестицидов // Матер. науч. конф. «Медико-экологические проблемы охраны материнства и детства». — Новгород, 1993. — С. 138-140.

7. *Барышников И. И.* Критерии оценки здоровья и качества среды обитания // Токсикол. вестник. — 1996. — № 4. — С. 10-13.

8. *Богатирьова Р. Ф., Вороник Б. М., Іркіна Т. К.* Здоров'я жінок та дітей України // Програма розвитку ООН. — К., 1997. — 152 с.

9. *Василос А. Ф.* Цитотоксические и генетические свойства пестицидов. — Кишинев: Штиинца, 1980. — 120 с.

10. *Вельтищев Ю. Е.* Экопатология детского возраста // Педиатрия. — 1995. — № 4. — С. 26-32.

11. *Вержаский П. С.* Влияние комбинированных пестицидов на репродуктивную систему женщин и профилактика осложнений у женщин, работающих на химическом производстве: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. — Харьков, 1978. — 18 с.

12. *Воскресенская Е. О.* Валеологические подходы к предупреждению и лечению нарушений полового созревания девочек, вызываемых экотоксикантами // Матер. науч. конф. «Сучасні досягнення валеології та спортивної медицини». — Одеса: Чорномор'я, 1999. — С. 198-199.

13. *Воскресенский О. Н.* Основные классы физиологически активных веществ в естественной системе органических соединений // Хим.-фарм. журнал — 1997. — № 5. — С. 18-22.

14. *Вредные вещества в промышленности / Под ред. Э. Н. Левиной, И. Д. Гадаскиной.* — Л.: Химия, 1985. — 461 с.

15. *Грязнова Т. П., Медникова В. Г.* О влиянии пестицидов на физическое развитие новорожденных // Матер. науч. конф. «Гигиенические и медицинские аспекты охраны здоровья тружеников села». — М., 1989. — С. 45-47.

16. *Гуркин Ю. А.* Экологические помехи ретрансляции качества здоровья потомства // Матер. науч. конф. «Гигиена, экология и репродуктивное здоровье подростков». — СПб., 1999. — С. 4-7.

17. *Гуркин Ю. А.* Ювенильная гинекология: Пособие для врачей. — СПб., 1993-1994. — Т. 1-2. — 88 с.

18. *Дегтярь В. Г., Кушлинский Н. Е.* Метаболизм андрогенов // Успехи совр. биологии. — 2000. — Т. 120, № 1. — С. 48-59.

19. *Динерман А. А.* Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития. — М.: Медицина, 1980. — 89 с.

20. *Експериментальне вивчення ембріотоксичної дії лікарських засобів: Метод. рекомендації / Т. Ф. Бишковець, В. С. Даниленко, А. В. Матвієнко та ін.* — К., 2000. — 40 с.

21. *Загрязнение пестицидами окружающей среды в Одесской области и его гигиеническое значение / Л. И. Звольский, Л. Е. Гоцуляк, П. С. Ников и др.* // Экология и здоровье матери и ребенка: Сб. науч. тр. — Одесса, 1991. — С. 88-92.

22. *Запорожан В. М., Сердюк А. М., Бажора Ю. І.* Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатологічній практиці. — К.: Здоров'я, 1997. — 360 с.

23. *Заяц Л. Д., Неумолотова И. В.* Ранняя диагностика нарушений физического развития девочек и девушек // Некоторые вопросы акушерско-гинекологической эндокринологии. — Саратов, 1986. — С. 18-21.

24. *Зелинский А. А., Воскресенская Е. О.* Экотоксиканты и нарушения полового созревания девочек // Матер. науч. конф. «Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков». — Харьков, 1999. — С. 53-55.

25. *Иванова Р. Д.* Контактномикроскопическое и флюориметрическое исследование гаметофолликулярного барьера яичников в клинике и эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.17. — Л., 1973. — 29 с.

26. *Йен С. С., Джаффе Р. Б.* Репродуктивная эндокринология: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1998. — Т. 1. — С. 422-530.

27. *Каган Ю. С.* Основные результаты и задачи по токсикологии пестицидов // Гигиена труда. — 1986. — № 8. — С. 1-5.

28. Касаткина О. П. Современные аспекты роста и развития детей (эндокринная регуляция) // Педиатрия. — 1995. — № 4. — С. 33-36.
29. Кокolina В. Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. — М.: Мед. информ. агенство, 1998. — 286 с.
30. Колесникова Т. Н. Преждевременное угасание репродуктивной функции как проявление экологической дезадаптации // Роль экологических и производственных факторов в патологии репродуктивной функции. — М., 1992. — С. 68-70.
31. Клиорин А. И. Биологические проблемы учения о конституциях человека. — Л.: Наука, 1979. — 162 с.
32. Корте Ф. Экологическая химия. — М.: Мир, 1997. — 532 с.
33. Критические периоды в пубертатном развитии девочек / М. Н. Мельникова, О. Н. Савченко, Л. Н. Можейко и др. — Акушерство и гинекология. — 1991. — № 10. — С. 34-37.
34. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / Под ред. И. П. Запандюка. — К.: Вища шк., 1983. — 297 с.
35. Лабораторные занятия по курсу гистологии, цитологии и эмбриологии / Под ред. Ю. И. Афанасьева, А. Н. Яцковского. — М.: Медицина, 1999. — 319 с.
36. Мазорчук Б. Ф. Беременность и роды у женщин, проживающих в зонах воздействия пестицидов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01. — К., 1988. — 38 с.
37. Марцонь Л. В. Гормональные пестициды и их влияние на эмбрионное развитие // Матер. науч. конф. «Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды». — Л., 1987. — С. 144-148.
38. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 2000. — Т. 2. — 685 с.
39. Медведь В. И., Викторov А. П., Левцкий Е. Л. Тератогенное действие лекарств // Фармакол. вісник. — 2000. — № 4. — С. 23-24.
40. Надворный Н. Н., Сидяченко А. И., Килдышева А. И. Санитарно-эпидемиологическое состояние Одесской области // Матер. науч. конф. «Экология и здоровье матери и ребенка». — Одесса, 1991. — С. 7-9.
41. Национальный доклад о состоянии окружающей природной среды на Украине. — К., 1997. — С. 3-9.
42. Некоторые вопросы изучения связи между строением химических соединений и их действием на репродуктивную функцию и эмбриогенез / Т. Р. Зилькирнаев, Т. С. Соломинова, Л. А. Тюрина, Г. Г. Максимов // Токсикол. вестник. — 1999. — № 2. — С. 17-20.
43. Никитин А. И. Факторы среды и репродуктивная система человека // Морфология. — 1998. — Т. 114, № 6. — С. 7-16.
44. Николаева В. М., Жимерова И. К. Влияние экологических факторов на распространение эндокринных заболеваний // Эндокринология: Респ. межвед. сб. — К., 1999. — Т. 4, № 2. — С. 265-267.
45. Поздняковский В. Н. Гигиенические основы питания, безопасность и экспертиза продовольственных товаров. — Новосибирск: Наука, 2000. — 446 с.
46. Проблемы нормы в токсикологии / Под ред. И. М. Трахтенберга. — М.: Медицина, 1991. — 203 с.
47. Растительные лекарственные средства / Под ред. Н. П. Максютиной. — К.: Здоров'я, 1985. — 279 с.
48. Репродуктивне та статеве здоров'я підлітків в Україні. — К., 1999. — С. 42-53.
49. Репродуктивні втрати / Под ред. В. Н. Серова. — М.: Успех, 1997. — 188 с.
50. Рязанова Р. А., Гафурова Т. В. Действие комбинированной смеси пестицидов хлорофоса и цинеба на гонады крыс // Матер. науч. конф. «Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды». — Л., 1983. — С. 174-177.
51. Сай С. Ю. Некоторые показатели репродуктивной системы после острого отравления пестицидами // Влияние сельскохозяйственных факторов на репродуктивную систему женщины, плод и новорожденного. — М., 1986. — С. 39-41.
52. Союнов М. А. Становление репродуктивной системы девушек в экологических условиях Приаралья: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00. 9. — М., 1998. — 30 с.
53. Спирidonov А. М. Остаточные количества пестицидов в продуктах питания и их влияние на здоровье человека // Здоровье населения и среда обитания: Информ. бюл. — 2000. — Вып. 82, № 1. — С. 17-20.
54. Стрижова Н. В., Машиева Л. Д. Влияние ксенобиотиков на беременность // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 3. — С. 20-23.
55. Стрикаленко Т. В. Об оценке действия лекарственных препаратов: экологический аспект // Матер. науч. конф. «Актуальные проблемы лекарственной токсикологии». — М., 1990. — Т. 3. — 295 с.
56. Структурные преобразования органов и тканей на этапах онтогенеза в норме и при воздействии антропогенных факторов // Матер. науч. конф. «Проблема экологии в медицине». — Астрахань, 1996. — 276 с.
57. Сучасні клініко-епідеміологічні особливості затримки розвитку плода у вагітних в Одеському регіоні / В. М. Запорожан, Н. М. Нізова, Н. М. Рожковська, В. А. Нікітюк / ПАГ. — 1998. — № 9. — С. 109-112.
58. Терешкова Л. П. Организация госэпиднадзора за производством и использованием пестицидов и агрохимикатов // Здоровье населения и среда обитания: Информ. бюл. — 2000. — Вып. 82, № 1. — С. 6-10.
59. Терехова М. Н. Современные представления о критических периодах развития яичников в динамике антенатального и постнатального онтогенеза для профилактики овариальных нарушений // Матер. науч. конф. по гинекологии детей и подростков. — Барнаул; Белокуриха, 1996. — С. 68-69.
60. Флавоноиды и онтогенез растений и их практическое использование / Под ред. В. Г. Минаевой. — М.: Наука, 1978. — С. 28-47.
61. Хамидов М. В. Влияние малых доз гексахлорина на репродуктивную функцию кролика и на состояние потомства // Матер. науч. конф. «Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды». — Л., 1983. — С. 200-203.
62. Хусинов А. А. Глюкокортикоидная функция коры надпочечников при воздействии на организм фосфорорганических химикатов // Матер. науч. конф. «Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды». — Л., 1987. — С. 240-242.
63. Цаллагова Л. В. Течение беременности, родов и состояние новорожденного у женщин, работающих в зонах экологического риска // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 3. — С. 56-58.
64. Шенельська Н. Р. Репродуктивна токсичність пестицидів та експериментальне обґрунтування профілактичних заходів: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.06. — К., 2000. — 35 с.
65. Эндокринология / Под ред. Н. Левина. — М.: Практика, 1999. — С. 325-345.
66. Adlercreutz H., Markkanen H., Watanabe S. Plasma concentrations of pvttoestrogens un Japanese men // Pharmacology. — 1993. — Vol. 342. — P. 1209-1211.
67. Ankley G. T. Retrospective analysis of the ecological risk of contaminant mixtures in aquatic sediments // Human Ecol. Risk Asses. — 1997. — N 4. — P. 137-139.
68. Aschengran A., Zierler S., Cohen A. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcome // Arch. Environ Health (US). — 1993. — Vol. 48, N 1. — P. 105-113.
69. Apter D., Vichko R. J. Serum Prenenolone, progesterone, 17 α -hydroxypregesterone, testosterone and 5 α -dihydrotestosterone during felame

- puberty // *Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1977. — Vol. 45. — P. 1035-1042.
70. *Bradbery S. P.* Predicting modes of toxic action from structure. SAR QSAR // *Environ Res.* — 1994. — N. 2. — P. 89-104.
71. *Broidie A., Hossaini A., Svendsen G.* The importance of estrogen receptor metabolism and bioavailability // *Food. Chem. Toxicol.* — 2000. — Vol. 38. — P. 555-564.
72. *Bongiovanni A.* Congenital adrenal hyperplasia and related conditions // *Metabolic Basis of Inherited Disease*, McGraw. — Hill. — N. Y., 1977. — 124 p.
73. *Cetinkaya M., Duszwen J.* Organochlorurückstand in Muttermilch türkischer rauch in der Bundesrepublik und der Türkei // *Act. Ernährungs med.* — 1983. — Bd. 8, N 5. — P. 213-216.
74. *Chapin R. E., Stevens J. T., Hughes C. L.* Endocrine modulation of reproduction // *Fundament. Appl. Toxicol.* — 1996. — Vol. — P. 1-17.
75. *Chen L., O'Valley B.* Mechanism of action of the sex steroid hormones // *N. Engl. J. Med.* — 1976. — Vol. 294 — P. 1322.
76. *Colborn T., Vom. Saal F. S., Soto A. M.* Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans // *Environ. Health Perspect.* — 1993. — Oct. — Vol. 101 (5). — P. 378-384.
77. *Cooper R., Kavlock R.* Endocrine disruptors and reproductive development: a weight-of-evidence overview // *J. Endocrinol.* — 1997. — Feb. — Vol. 152. — P. 159-166.
78. *Constantinou A., Huberman E.* Genistein as an inducer of tumor cell differentiation-possible mechanism of action // *Proc. Soc. Experim. Biol. Med.* — 1995. — Vol. 208. — P. 109-115.
79. *Endocrine* Aktive Chemicals in the Environmental. — Berlin, 1995. — March. 9-10. — P. 18-27.
80. *Endocrine Disruptor Screening Program.* — Washington, 1998. — Dec. 25028. — P. 37-42.
81. *Facemire C., Gross T., Guillette L.* Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? // *Environ. Health. Perspect.* — 1995. — May. — Vol. 103 (Suppl. 4.) — P. 79-86.
82. *Foster W. G.* Endocrine disruptors and development of the reproductive system in the fetus and children: is there cause for concern? // *Can. J. Public. Health.* — 1998. — May-June. — Vol. 89 (Suppl. 1.) — P. 37-46; 52.
83. *Feist S. W.* CSTE Opinion on Human and Wildlife Health Effects of Endocrine Disrupting Chemicals // Report of the Working Group on Endocrine Disruptors of the Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE). — 1999. — P. 17-19.
84. *Genistein*, Diadzein and their B-glycozide conjugates: antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets / L. Coward, N. Barnes, K. Setcell, S. Barnes // *I. Agric. Food Chem.* — 1993. — Vol. 41. — P. 1961-1967.
85. *Gray L. E., Ostby J. S.* In utero 2, 3, 7, 8 — tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters reproductive morphology and function in female rat offspring // *Toxicol-Appl-Pharmacol.* — 1995. — Aug. — Vol. 133 (2). — P. 285-294.
86. *Guillette L. J.* Endocrine disrupting environmental contaminants and developmental abnormalities in embryos // *Human Ecol. Risk Assess.* — 1995. — N 1. — P. 25-29.
87. *Henderson B. E., Benton B., Cogsgrove M.* Urogenital tract abnormalities in sons of women treated with diethylstilbestrol // *Pediatrics.* — 1976. — Vol. 58. — P. 505-507.
88. *International Workshop on Endocrine disruptor.* — Washington, 1997. — January, 23-25. — P. 7-11.
89. *Interactions* of persistent environmental organohalogenes with the thyroid hormone system: mechanisms and possible consequences for animal and human health / A. Brouwer, D. Morse, M. Lans, N. Barnes. *Toxicol. Ind. Health.* — 1998. — Jan-Apr. — 14 (1-2). — P. 59-84.
90. *Kaldas R., Hughes C.* Reproductive and general metabolic effects of phytoestrogens in mammals // *J. Reprod. Toxic.* — 1989. — Vol. 3. — P. 81-89.
91. *Kavlock R. J.* Research need for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors // A report of the U. S. EPA sponsored work shop. — *Environ. Health Perspect.* — 1999. — P. 11-17.
92. *Kelce W. R., Gray L. E., Wilson E. M.* Antiandrogens as environmental endocrine disruptors // *Reprod. Fertil. Dev.* — 1998. — Vol. 10. — P. 105-111.
93. *Keise W. R., Stone C. S., Laws S. C.* Persistent DDT metabolite, p,p-DDE is a potent androgen receptor antagonist // *Nature.* — 1996. — Vol. 375. — P. 581-585.
94. *Knight D., Eden J.* Review of the clinical effects of phytoestrogens // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 87. — P. 897-904.
95. *Laughton, Zvelebil M., Neidle S.* A detailed molecular model for human aromatase // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1993. — Vol. 44. — P. 399-407.
96. *Lobo R.* Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1983. — Vol. 57. — P. 393.
97. *Macilwain C.* US panel established to coordinate work on endocrine disruptors [news] // *Nature.* — 1996. — Jul. — P. 100-103.
98. *McKinney J. D., Waller C. L.* Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues // *Environ. Health. Perspect.* — 1994. — March. — Vol. 102. — P. 290-297.
99. *Mattison D., Prowchalk O.* Reproductive toxicity: male and female reproductive systems as targets for chemical injury // *Med. Clin. N. Amer.* — 1990. — Vol. 74, N 4. — P. 391-411.
100. *Mendola P., Buck G. M., Sever L. E.* Consumption of PCB-contaminated fresh-water fish and shortened menstrual cycle length // *Am. J. Epidemiol.* — 1997. — Dec. — Vol. 146 (11). — P. 955-960.
101. *Miller R.* Perinatal Toxicology: ist recognition and fundamentals // *Am. J. Indust. Med.* — 1983. — Vol. 4. — P. 205-244.

УДК 612.6:616.43

А. А. Зелинский, Е. О. Воскресенская
ЭНДОКРИННЫЕ ДИЗРУПТОРЫ И СОСТОЯНИЕ
РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Сообщение I

Обзор литературы посвящен накопленным за последние 10 лет результатам исследований по изучению влияния органических соединений, связующихся с белками ядерных гормонов (стероидов, тиреоидов, ретиноидов), на репродуктивную функцию млекопитающих, рыб, птиц, человека. Констатируется связь избыточного уровня дизрупторов с нарушением полового развития, изменением сперматогенеза, стероидогенеза.

Ключевые слова: репродуктивная функция, гормоны яичников, эндокринные дизрупторы, среда обитания.

UDC 612.6:616.43

А. А. Zelinsky, E. O. Voskresenskaya
THE ENDOCRINE DYSRUPTORS AND REPRODUCTIVE
FUNCTION STATE

Report I

The literature review is dedicated to the data of the last 10 years and the results of the investigation of the organic drugs linked with the nuclear hormones' proteins' influence on the reproductive function of mammals, fishes, birds, and humans. The increased disruptors' level is connected with the disorders of sex development, spermatogenesis and steroidogenesis changes.

Key words: reproductive function, ovarian hormones, endocrine disruptors, areal.