

Эндокринные дисрапторы – химические вещества, нарушающие функции эндокринной системы: рассказ о бисфеноле А

Салтанова И.В.¹, Пигарова Е.А.²

¹San Diego Miramar College, Сан Диего, США

²ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва, Россия

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-3866>

По определению Агентства по охране окружающей среды США (US EPA) эндокринные дисрапторы являются «экзогенными факторами, которые влияют на синтез, секрецию, транспорт, связывание, действие или элиминацию собственных гормонов в организме, которые отвечают за поддержание гомеостаза, размножение, развитие, и/или поведение». Эндокринные дисрапторы представляют собой очень гетерогенную группу молекул. К ним относят:

- природные вещества (фитоэстрогены сои, клевера и люцерны);
- фунгициды (винклозолин);
- химические промышленные вещества (полихлорированные бифенилы);
- металлы (свинец, ртуть, уран, кадмий, мышьяк и т.д.);
- пестициды (ДДТ);
- пластификаторы (фталаты);
- компоненты пластмасс (бисфенол А).

Бисфенол А (БФА) представляет собой органическое соединение с конденсированной химической формулой $(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4)_2$ (см. рисунок 1). Это промышленное химическое вещество, которое с конца 1950-х годов присутствует во многих жестких пластиковых бутылках (в том числе детских бутылочках), внутреннем слое металлических консервных банок для продуктов питания и напитков, пластиковых канистрах и пластиковых контейнерах для пищевых продуктов, компакт-дисках, термобумаге для товарных чеков, стоматологических герметиках и композитах, а также в водопроводных трубах. БФА можно найти повсюду и в значительных количествах. К примеру, порядка 3 000 тонн производится БФА по всему миру и около 100 тонн выбрасываются ежегодно в атмосферу [1].

БФА по химической номенклатуре является 4,4'-изопропилидендифенолом, который содержит две гидроксильные группы в «пара» позиции, которые делают его структурно очень похожим на эстрогены. Эстрогеноподобные свойства БФА известны еще с 1936 года, но только в 1990-х годах стало понятно, что БФА может выделяться из поликарбонатного пластика в концентрациях, достаточных для повышения экспрессии рецепторов к прогестерону и активации рецепторов к эстрогенам. При этом техническими

условиями, способствующими утечке БФА являются неполная полимеризация в процессе производства и/или деполимеризации при повышенных температурах, что само по себе не является редким при производстве или эксплуатации БФА содержащих предметов. Таким путем БФА может проникать в напитки, продукты питания и даже детское питание, например, из пластиковой посуды [2], и в высоких концентрациях обнаруживаться в слюне после постановки зубных пломб [1] и т.д.

Воздействие БФА на человека можно смело назвать масштабным. Это химическое вещество также имеет значительный потенциал для воздействия не только на взрослых, но и на плод во время внутриутробного развития через плаценту и детей младшего возраста через материнское молоко или напрямую прямо через пищу [2]. Широта такого воздействия может быть продемонстрирована исследованием Calafat A.M. и соавт. [3], в котором значимая концентрация БФА обнаружена в 95% образцах мочи в популяции США. Среднее выделение БФА составило порядка 30–40 нг/кг/день, где самая высокая экспозиция составила 180–230 нг/кг/день, при этом, эти концентрации полностью сопоставимы с концентрациями большинства стероидных гормонов в организме человека.

БФА легко проникает через плаценту и грудное молоко, так что развитие плода и новорожденных находится под значительным риском воздействия этого химического вещества [2].

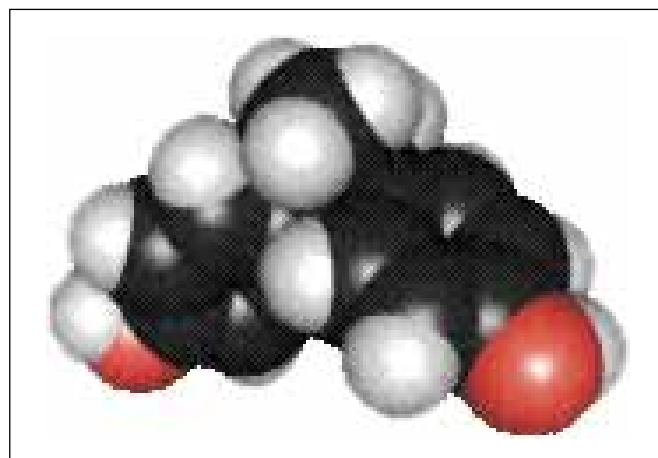


Рис. 1. Схематическое изображение БФА [9].

Есть много исследований, которые описывают влияние БФА на грызунов. У самок мышей БФА приводит к структурным изменениям яичников, напоминая раннее репродуктивное старение (снижение числа овулировавших ооцитов, увеличение анеуплоидии в ооцитах и частоты хромосомных аномалий). Такие же концентрации БФА обнаруживаются в фолликулярной жидкости у женщин, а анеуплоидия считается одной из ведущих причин невынашивания беременности у человека, что подтверждается также выявлением более высоких уровней БФА в крови женщин, у которых произошел выкидыш, чем у тех, которые доносили свою беременность до срока. Нарушения кариотипа также чаще возникают у плодов с более высоким уровнем БФА.

БФА-опосредованные нарушения, обнаруженные у грызунов, и их сходство эффектами этого химического вещества у людей представляют собой один из примеров, почему существует такая большая озабоченность в мире по поводу БФА и других эндокринных дисрапторов.

Ниже приведены примеры некоторых патологических состояний, которые могут быть вызваны воздействием БФА, проистекающих из результатов исследований влияния очень малых доз этого химического вещества на животных и человека:

- *Ожирение у взрослых после внутриутробного воздействия*
- *Раннее половое созревание*
- *Снижение количества сперматозоидов*
- *Заболевания предстательной железы, в том числе опухоли простаты*
- *Клеточные причины спонтанного выкидыша и синдрома Дауна*
- *Повышение смертности эмбрионов*
- *Рак молочной железы*
- *Снижение иммунитета*
- *Снижение уровней антиоксидантных ферментов*
- *Изменение полового диморфизма в головном мозге*
- *Нарушение формирования синаптических связей в головном мозге.*
- *Изменения в поведении (гиперактивность, повышенная агрессивность, изменения ответа на страх и болезненные раздражители, снижение обучаемости; измененное сексуальное поведение; снижение материнского поведения, повышенная восприимчивость к наркотической зависимости) [8].*

С немедицинской стороны, БФА является мономерным строительным блоком или промежуточным соединением для получения поликарбонатного пластика, который является одним из самых прочных и универсальных видов пластмасс доступных в мире. БФА-содержащие пластмассы характеризуются высокой производительностью и вносят существенный вклад в экоэффективность производства. Все это является основной причиной широкого использования БФА. БФА-содержащие продукты, как уже упоминалось выше, включают в себя легкие компоненты элементов безопасности в автомобилях, строительные материалы, мобильную связь, изоляционные материалы в зданиях и профессиональных теплицах, медицинских приборах [4].

БФА является веществом, противодействующим изменениям климата:

- В автомобилях содержащих БФА используется пластик в фарах, панорамных крышах и др., что экономит до 1422 кг выбросов CO₂ на кг пластика, в течение срока службы транспортного средства, при сравнении с таковыми при применении в качестве материала стекла или стали.
- Поликарбонатные пластики имеют исключительную светопрозрачность и используются в городском освещении и улучшении эффективности подсветки плоских телевизоров, которые используют светодиодную технологию. Они также способствуют снижению потребления энергии и выброса CO₂.
- Поликарбонат заменяет стекла в гибких фотоэлектрических приборах и тонких пленках, существенно расширяя их долговечность.
- БФА-содержащие пластмассы очень прочные, легкие и требуют меньше транспортных затрат и затрат на обслуживание. Это делает возможным строительство крупных объектов, таких как крыши для стадионов или спортивных арен.
- Широко используются листы из поликарбоната в изоляции, которая еще раз свидетельствует в пользу большого вклада БФА в экономию энергии [4].

БФА также предлагает эффективное использование ресурсов, также как компакт-диски произвели революцию хранения данных. Большинство изделий, изготовленных из поликарбоната, имеют длительный срок службы и могут быть повторно использованы много раз (бутылки для воды). Восстановление материала из отходов составляет порядка 90%. Но, к сожалению, не все отходы после потребителя могут быть восстановлены из окружающей среды, что связано с трудностями их сбора и сортировки [4].

«БФА был изучен, проверен и безопасно использован на протяжении 50 лет», — эту фразу можно прочитать на сайте продвигающим БФА и продукцию на его основе [5]. И действительно, БФА был оценен органами здравоохранения во всем мире (Европейской комиссией по химическим веществам (ЕСВ), Европейской безопасности пищевых продуктов (EFSA), Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), Японским министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения). Эти агентства подтвердили безопасность БФА-содержащих пластмасс и уполномочили их использование в производстве потребительских товаров, контактирующих с пищевыми продуктами [6, 7, 10].

Одним из основных возражений против теории эндокринных расстройств является доза, которая оказывает влияние. Существует большой разрыв между относительно низкими уровнями, встречающимися в окружающей среде и воздействием высоких концентраций, наблюдаемых в лабораторном эксперименте. Критики утверждают, что отношение доза/ответ предполагает, что количество химического вещества, фактически попадающее в окружающую среду, слишком низкое, чтобы вызвать какой-либо эффект. Но все шире признается, что появление эндокринных расстройств от очень малых доз химических веществ

не могут быть предсказаны исследованиями, проведенных с использованием высоких доз, что противоречит стандартному пониманию токсикологии «доза делает яд». Для эндокринных дисрапторов также описаны нетрадиционные кривые доза-ответ, которые также называют немонотонными [1].

В США эндокринологами было оказано существенное политическое давление, чтобы вновь оценить безопасность БФА, принимая во внимание результаты десятков исследований, демонстрирующих неблагоприятные эффекты низких доз влияния БФА на живые организмы. Одиннадцать штатов запретили или строго ограничили применение БФА в продуктах, предназначенных для детей, но все равно воздействие, по-прежнему, остается на достаточно высоком уровне [10].

БФА очень трудно заменить чем-либо с сохранением всех потребительских свойств продукта, поэтому производители часто заменяют БФА на бисфенол-S (БФС), хотя данная альтернатива может быть столь же вредной для эндокринной системы. БФС не так хорошо изучен,

как ВРА, но некоторые исследования показывают, что ему также свойственно влияние на эндокринную систему, не некоторые исследования показывают, что он может являться еще более сильным агонистом эстрогеновых рецепторов [11]. У производителей пластика есть тысячи альтернатив, и если они убирают из рецептуры своей продукции БФА, то его место займет следующее, в настоящее время, малоисследованное вещество, которое также может вызывать потенциально опасные последствия для здоровья человека.

Наверное, не очень обосновано ждать в течение многих лет однозначных эпидемиологических данных, чтобы определить риски этого или какого-либо нового химического вещества. Несмотря на то, что может показаться безнадежным попытка устранения воздействия БФА, есть способы, которые могут снизить воздействие этого и других членов химической семьи бисфенола, которые, прежде всего, заключаются в возврате к покупке продуктов в сыром виде и без упаковки, отказ от использования пластиковой посуды [11, 12].

Литература

- Gore AC (ed.). Endocrine-disrupting chemicals: from basic research to clinical practice. Humana Press, 2007, XII, 361 p.
- Skakkebaek NE, Toppari J, Söder O, Gordon CM, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3056-8. doi: 10.1210/jc.2011-1269. Epub 2011 Aug 10. From <http://jcem.endojournals.org/content/96/10/3056.long> (assessed on 04/25/2013).
- Calafat AM, Wong LY, Ye X, Reidy JA, Needham LL. Concentrations of the sun-screen agent benzophenone-3 in residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Environ Health Perspect.* 2008 Jul;116(7):893–7. doi: 10.1289/ehp.11269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2453157/>
- Polycarbonate sustainability. From http://www.bisphenol-a-europe.org/uploads/EN_BPA%20Sustainability.pdf (assessed on 04/25/2013)
- About bisphenol A safety. From http://www.bisphenol-a-europe.org/uploads/BPA%20Safety_EN.pdf (assessed on 04/25/2013)
- ABOUT BISPENOL A REGULATION. From http://www.bisphenol-a-europe.org/uploads/BPA%20Regulation_EN.pdf (assessed on 04/25/2013)
- DRAFT ASSESSMENT OF BISPENOL A FOR USE IN FOOD CONTACT APPLICATIONS. From http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20BPA%20Draft%20Assessment.pdf (assessed on 04/25/2013)
- <http://www.ourstolenfuture.org/Basics/hardback.htm>
- <http://ru.encydia.com/en/Bisphenol>
- D'Arrigo T. Disruptive chemicals. *Endocrine news.* MARCH 2013 http://www.endo-society.org/endo_news/2013/upload/Endocrine-News-March-2013.pdf
- Lyons G. Bisphenol A - A Known Endocrine Disruptor. A WWF European Toxics Programme Report. April 2000 <http://www.wwf.org.uk/filelibrary/pdf/bpa.pdf> From <http://www.wwf.org.uk/filelibrary/pdf/bpa.pdf> (assessed on 04/25/2013)
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009 Jun;30(4):293–342. doi: 10.1210/er.2009-0002. http://www.endo-society.org/endo_news/2013/upload/Endocrine-News-March-2013.pdf

Салтанова И.В.

San Diego Miramar College, Сан Диего, США

Пигарова Е.А.

к.м.н., с.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий института клинической эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва, Россия
E-mail: kpigarova@gmail.com