



ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, НАРУШАЮЩИЕ РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ (ХВНРЭС): ВВЕДЕНИЕ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИЙ, ЗАЩИЩАЮЩИХ ОБЩЕСТВЕННЫЕ ИНТЕРЕСЫ, И ДЛЯ ПОЛИТИЧЕСКИХ РУКОВОДИТЕЛЕЙ



Андреа С. Гор, PhD
Девид Крюз, PhD
Лоретта Л. Дюен, PhD
Мишель Ла Мерилл, PhD, MPH
Хизер Патисол, PhD
Ами Зота, ScD, MS

Декабрь 2014 г.

ENDOCRINE
SOCIETY



Hormone Science to Health

IPEN

a toxics-free future

СОВМЕСТНАЯ ИНИЦИАТИВА АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА ЭНДОКРИНОЛОГОВ И IPEN ПО ПОВЫШЕНИЮ ГЛОБАЛЬНОГО УРОВНЯ ИНФОРМИРОВАННОСТИ О ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВАХ, НАРУШАЮЩИХ РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ



Hormone Science to Health

Основанное в 1916 г., **Американское общество эндокринологов** - это старейшая в мире, самая крупная и самая активная организация, занимающаяся изучением гормонов и практической клинической эндокринологией. В состав Американского общества эндокринологов входят более 18 тысяч ученых, врачей, преподавателей, медсестер

и студентов из более чем 100 стран. Члены Американского общества эндокринологов представляют все фундаментальные, прикладные и клинические интересы в эндокринологии. В состав организации входят ведущие мировые специалисты по воздействию ХВНРЭС на здоровье человека.

Члены Американского общества эндокринологов были на переднем крае научных исследований в области ХВНРЭС с тех пор, как впервые осознали, что экзогенные химические вещества системы могут воздействовать на эндокринную систему. Общество провело свое первое открытое заседание по ХВНРЭС в ходе своего ежегодного научно-практического форума в Сан Франциско в 2005 г. Знаковый научный Доклад Американского общества эндокринологов по ХВНРЭС 2009 г. стал первым всесторонним обзором литературы по ХВНРЭС и первым общественным заявлением по этой проблеме со стороны одного из ведущих международных медицинских обществ.



IPEN - это ведущая глобальная сеть, объединяющая 700 неправительственных организаций (НПО), работающих в более чем 100 развивающихся странах и странах с переходной экономикой. IPEN работает над разработкой и реализацией политики и

практики безопасного обращения с химическими веществами для защиты здоровья человека и окружающей среды. Она делает это при помощи укрепления потенциала организаций-членов сети для проведения практических действий, изучения опыта работы друг друга и действий на международном уровне с целью установления приоритетов и выработки новых стратегий. Миссия сети - это достижение будущего без токсичных веществ для всех.

IPEN принимает участие в Стратегическом Подходе к Международному Регулированию Химических Веществ (СПМРХВ) с 2003 г. и ее глобальная сеть помогла разработать международную политическую основу СПМРХВ. На момент создания IPEN в 1998 г., сеть уделяла основное внимание разработке и реализации Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях (СОЗ). В настоящее время миссия сети включает также продвижение безопасного обращения с химическими веществами в рамках процесса СПМРХВ (сеть представляет организации защиты общественных интересов в бюро СПМРХВ), предотвращение распространения токсичных металлов и развитие движения за будущее без токсичных веществ.

АВТОРЫ

От имени Американского общества эндокринологов, подготовку научного содержания данного документа возглавляли следующие лица.

Ведущий автор:

Андреа С. Гор, PhD, Университет штата Техас, Остин

Девид Крюз, PhD, Университет штата Техас, Остин

Лоретта Л. Доен, PhD, Американское общество эндокринологов

Мишель Ла Мерилл, PhD, MPH, Калифорнийский университет, Девис

Хизер Патисол, PhD, Университет штата Северная Каролина

Ами Зота, ScD, MS, Университет Джорджа Вашингтона

БЛАГОДАРНОСТИ

Американское общество эндокринологов и IPEN с благодарностью отмечают вклад, который внесла в подготовку данного документа Ресурсная группа IPEN, возглавляемая Мерил Ваттс, PhD, Ольгой Сперанской, PhD, и Джозефом ДиГанди, PhD. Кроме того, выражает благодарность следующим лицам за их вклад в подготовку документа: Тадессе Амера, Бьорн Билер, Фернандо Беджарано, Александра Кетербоу, Джаякумар Челатон, Семия Гарби, Мериан Ллойд-Смит, Гвинни Лайонс, Пэм Миллер, Баскут Тункак и многим другим. Научная правка русскоязычной версии выполнена Олегом Сергеевым, кмн.

IPEN с благодарностью отмечает, что данный документ был подготовлен с финансовой помощью в рамках Шведского государственного сотрудничества с целью развития через Шведское общество охраны природы (SSNC). Изложенные в документе мнения не обязательно отражают официальную точку зрения кого-либо из доноров, включая SSNC или его доноров.

ПЕРЕВЕДЕННАЯ ВЕРСИЯ

Данная версия представляет собой перевод документа «Химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы (ХВНРЭС): Введение. Руководство для организаций, защищающих общественные интересы, и для политических руководителей». Любая интерпретация содержания данного документа должна основываться на версии, подготовленной изначально на английском языке.

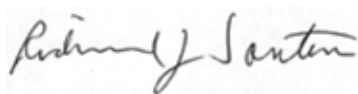
ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние годы повышается уровень научных представлений о воздействии химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы (ХВНРЭС), на здоровье человека, и в 2012 г. этот вопрос подняли на международной политической арене в сфере обращения с химическими веществами, приняв Стратегический подход к международному регулированию химических веществ (СПМРХВ) - см. Приложение I. СПМРХВ - это политическая платформа с участием широкого круга заинтересованных сторон, целью которой является продвижение безопасного обращения с химическими веществами. СПМРХВ призван обеспечить к 2020 г. производство и применение химических веществ таким образом, чтобы свести к минимуму их значительные негативные воздействия на окружающую среду и на здоровье человека.

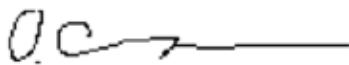
Для повышения уровня глобальной информированности о химических веществах, нарушающих работу эндокринной системы (ХВНРЭС), Американское общество эндокринологов и IPEN объединили усилия для разработки данного Руководства по ХВНРЭС. В этом документе используются сильные стороны обеих организаций, чтобы представить более всестороннюю картину глобальной экспозиции ХВНРЭС и рисков для здоровья человека, чего каждая организация отдельно сделать бы не смогла. Авторы Американского общества эндокринологов представили научную и медицинскую информацию, тогда как IPEN привнесла свои знания о глобальной политике и о точках зрения развивающихся стран и стран с переходной экономикой.

Подготовкой и распространением этого Руководства мы надеемся помочь глобальным политическим руководителям, правительственным лидерам и организациям, защищающим общественные интересы, всего мира лучше понять, что такое ХВНРЭС и какое воздействие они оказывают на здоровье человека. Мы надеемся также, что повышение уровня информированности приведет к дополнительным программам для расширения знаний о ХВНРЭС, ускорит проведение новых исследований по их воздействию, а также будет способствовать более широкому признанию критически важной необходимости применения принципов влияния на эндокринную систему при разработке политики и законодательства по ХВНРЭС.

Искренне Ваши,



Ричард Дж. Сантен, MD
Президент Американского
общества эндокринологов



Ольга Сперанская, PhD
Сопредседатель IPEN

СОДЕРЖАНИЕ

Авторы	iii
Благодарности	iii
Переведенная версия	iii
Предисловие.....	iv
Резюме	1
1. Ведущие медицинские и научные организации выражают обеспокоенность в связи с ХВНРЭС.....	4
2. Введение в эндокринную систему человека и ХВНРЭС	7
i. Основные сведения об эндокринной системе человека.....	7
ii. Что такое хвнрэс, как они действуют и где обнаруживаются?	10
3. Воздействие ХВНРЭС.....	14
i. ХВНРЭС в исторической перспективе	14
ii. Воздействии ХВНРЭС на организм человека и на будущее поколения	16
iii. ХВНРЭС и эндокринные заболевания	16
Неврологические и поведенческие расстройства.....	18
Ожирение и метаболические нарушения.....	20
Нарушения репродуктивной функции	21
Рак.....	22
Другие заболевания и расстройства.....	24
4. Последние достижения в науке о ХВНРЭС и необходимость выработки новой научной парадигмы для оценки риска ХВНРЭС	25
i. Необходимость изменения парадигмы для продвижения наших научных представлений о ХВНРЭС	26
ii. Экспозиция на ранних и уязвимых периодах развития	27
iii. Пороговые величины, низкие дозы и концепция отсутствия безопасной дозы	29
iv. Смеси веществ	32
5. Экспозиция человека ХВНРЭС.....	34
a) Пестициды	36
i. ДДТ	36
ii. Хлорпирифос	42
b) Химические вещества в потребительских продуктах	48
i. Товары для детей - неорганический свинец	49
ii. Электроника	51
c) Упаковка продуктов питания	55
i. Бисфенол А	55
Приложение I	61
Литература	64

РЕЗЮМЕ

В последние годы уровень научных знаний о химических веществах, нарушающих работу эндокринной системы, существенно вырос. Помимо данных о воздействии этих веществ на здоровье человека, растет и количество работ, указывающих, что традиционные научные методы для оценки воздействия химических веществ на здоровье человека в случае ХВНРЭС являются неадекватными и, на самом деле, такие методы могут привести к опасной и неудачной политике.

Американское общество эндокринологов определяет химическое вещество, нарушающее работу эндокринной системы (ХВНРЭС) как: “экзогенное [не природное] химическое вещество (или смесь химических веществ), которое влияет на любой аспект действия гормонов”. Гормоны - это химические вещества органической природы, которые вырабатываются в клетках эндокринных желез, расположенных в различных частях организма.

Гормоны координируют развитие каждого организма от одной оплодотворенной клетки до многих миллионов специализированных клеток, из которых состоят кости, кровь, мозг и другие ткани. Еще более столетия назад было доказано, что по мере развития организма человека каждый орган требует присутствия четко определенных количеств гормонов в определенные периоды времени, и что потребности каждого органа или ткани в гормонах на протяжении жизненного цикла изменяются. Циркулируя в крови в очень низких концентрациях, гормоны регулируют реакцию организма на различные пищевые нужды (например, при голоде, недоедании, ожирении и т.д.); они критически важны для репродуктивной функции; и они необходимы для нормального развития организма и мозга. В целом, эндокринная система является одной из главных систем для взаимодействия организма человека с окружающей средой, обеспечивая развитие, адаптацию и поддержку физиологических процессов и здоровья. Иными словами, гормоны играют ключевую роль в предопределении качества жизни, а некоторые гормоны абсолютно необходимы для выживания.

Учитывая огромную роль эндокринной системы для такого большого количества жизненно важных биологических и физиологических функций, нарушения в любом звене эндокринной системы могут привести к заболеванию или даже к смерти. Вмешиваясь в работу эндокринной системы, химические вещества, могут, соответственно, нарушать множество функций организма.

ХВНРЭС - это глобальная и повсеместная проблема. Экспозиция этими веществами (их проникновение в организм) происходит в быту, на работе, на фермах - через воздух, которым мы дышим, через пищу, которую мы едим и через воду, которую мы пьем. По имеющимся оценкам, из сотен тысяч производимых химических веществ около 1000 веществ могут обладать свойствами воздействия на эндокринную систему. По данным биомониторинга (определение химических веществ в физиологических жидкостях и тканях организма) почти у 100% людей в организме присутствуют химические вещества в концентрациях выше аналитических пределов обнаружения. Их определяют в крови, моче, плаценте и пуповинной крови, а также

в жировой ткани. К наиболее упоминаемым примерам ХВНРЭС относят ДДТ и другие пестициды; бисфенол А (БФА) и фталаты, которые находятся в игрушках и товарах для детей, средствах личной гигиены и упаковке пищевых продуктов; а также антипирены (вещества, добавляемые в товары с целью обеспечения огнезащиты) в мебели и отделочных материалах. Помимо хорошо известных ХВНРЭС, существует еще множество возможных ХВНРЭС или химических веществ, которые никогда не изучались.

Экспозиция большинством известных ХВНРЭС относительно высока в местах производства и загрязненной окружающей среды, где промышленные химические вещества проникают в воду и почву; затем они поглощаются микроорганизмами, попадают в водоросли и растения; и далее перемещаются по пищевым цепочкам, когда одни животные поедают растения, а более крупные животные поедают мелких. Биологические организмы, находящиеся на вершине пищевой цепи, включая человека, имеют самые высокие концентрации этих химических веществ в своих органах и тканях.

Имеются серьезные основания полагать, что рост производства и применения химических веществ за последние 20 лет сопровождается увеличением частоты заболеваний в детском возрасте, связанных с нарушением эндокринной системы, включая расстройства мужской репродуктивной системы (крипторхизм, гипоспадия, рак яичка), раннее половое созревание у девочек, лейкемию, рак мозга и нейроповеденческие расстройства. Глобальное производство пластика выросло с 50 миллионов тонн в середине 1970-х до почти 300 миллионов тонн в настоящее время, а уровень продаж глобальной химической промышленности резко увеличился с 171 млрд. долл. США в 1970 г. до более чем 4 триллионов долларов в 2013 г. Такие химические вещества как полихлорированные бифенилы (ПХБ), БФА и фталаты сейчас обнаруживаются в крови, жировой ткани и пуповинной крови человека по всему миру. Фактически концепцию “лучшей жизни благодаря химии” химическая промышленность предложила еще в 1930-х годах. На этом широко распространенном представлении и основывается глобальная эскалация производства химических веществ.

Базируясь на результатах исследований диких животных, обитающих в природе, эпидемиологических исследований человека и экспериментальных исследований лабораторных животных, за последние двадцать лет накоплено множество научных данных, которые показывают, каким образом ХВНРЭС могут вызывать биологические изменения и как они могут привести к заболеваниям. Эндокринологи уверены, что необходимо отойти от традиционного тестирования на токсичность. Применительно к оценке риска химических веществ существовала догма, что «токсичность определяется дозой». Протоколы таких исследований основываются на концепции, что всегда существует простая, линейная зависимость между дозой и токсичностью, когда большая доза будет более токсичной, а меньшая - менее токсичной. Эта стратегия используется для определения дозы, ниже которой химическое вещество считается «безопасным», а эксперименты проводят для определения такого порога безопасности. Традиционное тестирование проводят для одиночных веществ на взрослых лабораторных животных, и если оно не приводит к возникновению рака или к гибели животного, то его расценивают как безопасное.

Требуется изменение текущей парадигмы, чтобы в полной мере оценить воздействие ХВНРЭС и защитить здоровье человека. Как и естественные гормоны,



Имеются серьезные основания полагать, что рост производства и применения химических веществ за последние 20 лет сопровождается увеличением частоты заболеваний в детском возрасте, связанных с нарушением эндокринной системы, включая расстройства мужской репродуктивной системы (крипторхизм, гипоспадия, рак яичка), раннее половое созревание у девочек, лейкомию, рак мозга и нейроповеденческие расстройства.

ХВНРЭС в организме присутствуют в тех или иных комбинациях («коктейлях») из-за длительной или постоянной экспозиции из окружающей среды. ХВНРЭС, присутствуя в исключительно низких дозах (обычно в диапазоне ррт (10-12) или ррб (10-9), по аналогии с гормонами - пг/мл или нг/мл), способны при этом влиять на функции организма. Пересмотр концепции особенно важен, если учесть, что экспозиция ХВНРЭС начинается в период внутриутробного развития организма и продолжается в течение всей жизни. Необходимы исследования и тестирования химических веществ принципиально иного типа, чтобы учесть, что ХВНРЭС оказывают воздействие на здоровье человека даже в тех низких дозах, которые встречаются в повседневной жизни.

Вместо устаревающего токсикологического метода с разовой экспозицией индивидуальным (не в смесях) веществом и подходом «доза - ответ», жизненно важно, чтобы в новых процедурах оценки риска моделирование проводили в условиях максимально приближенным к естественным. Вместо действия индивидуальных химических веществ нам необходимо знать, как действуют комбинации (смеси, «коктейли») соединений. Нам также необходимо осознать, что поскольку действие ХВНРЭС максимально проявляется на определенных, уязвимых, стадиях жизни, особенно на ранней стадии развития организма, то результаты проверки действия ХВНРЭС на взрослых (что является нормой в традиционной методологии оценки риска) не могут экстраполироваться для оценки воздействия на плод или младенца.

1. ВЕДУЩИЕ МЕДИЦИНСКИЕ И НАУЧНЫЕ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫРАЖАЮТ ОБЕСПОКОЕННОСТЬ В СВЯЗИ С ХВНРЭС

Большое количество исследований в последнее время как самих химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы (ХВНРЭС), так и их воздействия на здоровье, привело к тому, что ряд международных научных и медицинских институтов выразил повышенную обеспокоенность по поводу ХВНРЭС. Американское общество эндокринологов первым публично высказало свою позицию по состоянию научных знаний о ХВНРЭС, опубликовав свой Доклад в 2009 г (1). К тому времени, члены Американского общества эндокринологов пришли к выводу, что имеется достаточная доказательная база, чтобы сделать вывод о связанном с ХВНРЭС риске для здоровья человека. Такие документы, опубликованные Американским обществом эндокринологов, как Положение о Принципах по ХВНРЭС и защите Здоровья Населения (2012), письма в Европейскую комиссию (март 2013 г.) и в Секретариат Стратегического подхода к международному регулированию химических веществ (СПМРХВ, июнь 2013 г.), призывающие к проведению научно обоснованных действий по ХВНРЭС, дополнительно способствовали повышению информированности об этих веществах и улучшению понимания проблемы ХВНРЭС.

После знакового Доклада Американского общества эндокринологов в 2009 г., увеличилось количество медицинских обществ, выражающих обеспокоенность проблемой ХВНРЭС, а параллельно с этим увеличилось и количество публикаций, указывающих на негативные воздействия химических веществ, которые влияют на действие гормонов. В Соединенных Штатах Американская медицинская ассоциация - крупнейшая организация профессиональных медиков США - в ноябре 2009 г. адаптировала Правила (D-135.982, Регулирование химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы), направленные на улучшение контроля за ХВНРЭС, основываясь на “всесторонних данных, охватывающих как низкоуровне-



Американское химическое общество в 2012-2015 гг выступало с политическими заявлениями по тестированию химических веществ на предмет выявления их воздействия на эндокринную систему, рекомендуя расширение образовательных программ и увеличение количества исследований, обновление протоколов тестирования и разработку более безопасных альтернатив для ХВНРЭС.

вую, так и высокоуровневую экспозиции”*. В том же месяце, Американская ассоциация здравоохранения† призвала к “основывающемуся на принципе предосторожности уменьшению экспозиции ХВНРЭС американского населения”. Американское химическое общество в 2012-2015 гг выступало с политическими заявлениями по тестированию химических веществ‡, на предмет выявления их воздействия на эндокринную систему, рекомендуя расширение образовательных программ и увеличение количества исследований, обновление протоколов тестирования и разработку более безопасных альтернатив для ХВНРЭС.

К призывам по улучшению политики в области ХВНРЭС присоединились и многие международные и глобальные медицинские организации. В феврале 2013 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Программа ООН по окружающей среде (ЮНЕП) выпустили свой совместный доклад по состоянию науки о ХВНРЭС - 2012 г§ (2). В этом докладе рассматривается современный уровень представлений о ХВНРЭС и об их воздействии на здоровье человека; в нем также рекомендуется усовершенствовать тестирование и сократить экспозицию ХВНРЭС. Также в 2013 г. Collegium Ramazzini - международная академия признанных экспертов в области гигиены окружающей среды и профессиональных болезней - выпустила заявление

* <https://ssl3.ama-assn.org/apps/ecommm/PolicyFinderForm.pl?site=www.ama-assn.org&uri=%2fresources%2ftml%2fPolicyFinder%2fpolicyfiles%2fDIR%2fd-135.982.HTM>

† <http://www.apha.org/policies-and-advocacy/public-health-policy-statements/policy-database/2014/07/09/09/03/a-precautionary-approach-to-reducing-american-exposure-to-endocrine-disrupting-chemicals>

‡ <http://www.acs.org/content/dam/acsorg/policy/publicpolicies/promote/endocrinedisruptors/2012-05-testing-for-erine-disruption.pdf>

§ <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>

по ХВНРЭС в Европейском Союзе,* призывая расширить перечень задач Регламента Европейского союза REACH, и давать более полную оценку всех научных данных при принятии решения по вопросам регулирования химических веществ. В том же 2013 г., большая группа независимых ученых выпустила Берламонтскую декларацию, в которой они высказывали озабоченность в связи с ХВНРЭС и призывали Европейскую комиссию усовершенствовать свой режим регулирования для этих химических веществ†. Эту декларацию подписали почти 100 ученых из 19 стран, включая Чили, Китай, Чехию, Мексику, ЮАР и несколько стран-членов Европейского Союза.

Приведенные выше примеры - это далеко не исчерпывающий перечень, который также включает заявления крупных медицинских ассоциаций, занимающихся проблемами ХВНРЭС в контексте более широкого круга токсичных химических веществ. В октябре 2013 г., Американский колледж акушерства и гинекологии и Американское общество репродуктивной медицины опубликовали доклад совместного комитета, «призывающий к своевременным действиям для выявления и сокращения экспозиции токсичными веществами в окружающей среде»‡ (3). Британский Королевский колледж акушерства и гинекологии издал в 2013 г. Научный доклад о воздействии химических веществ в период беременности,§ «чтобы проинформировать беременных женщин или кормящих матерей об источниках и путях химической экспозиции, давая возможность им минимизировать вред для их еще не родившихся детей» (4). И наконец, Международная конференция по здоровью детей и окружающей среде выпустила в 2013 г. Иерусалимское заявление¶ о своей «приверженности делу защиты здоровья детей от опасных факторов окружающей среды».

Поскольку глобальное научное и медицинское сообщество продолжает высказывать озабоченность в связи с ХВНРЭС и их опасным воздействием на здоровье человека, государственная политика должна основываться на самых последних доступных научных доказательствах.

* [http://www.collegiumramazzini.org/download/EDCs_Recommendations\(2013\).pdf](http://www.collegiumramazzini.org/download/EDCs_Recommendations(2013).pdf)

† http://www.brunel.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0005/300200/The_Berlaimont_Declaration_on_Endocrine_Disrupters.pdf

‡ <http://www.acog.org/~media/Committee%20Opinions/Committee%20on%20Health%20Care%20for%20Underserved%20Women/co575.pdf?dmc=1&ts=20140912T1804036966>

§ <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip37/>

¶ http://www.isde.org/Jerusalem_Statement.pdf

2. ВВЕДЕНИЕ В ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА И ХВНРЭС

I. ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЕ ЧЕЛОВЕКА

Эндокринная система состоит из ряда желез, которые находятся в разных частях тела (Рис. 1). Каждая железа вырабатывает один или несколько гормонов. Гормоны - это химические вещества органической природы, которые вырабатываются в клетках эндокринных желез и выделяются в систему кровообращения, переносятся кровотоком до органов/тканей-мишеней. Там они связываются со специфическими рецепторами и вызывают разнообразные специфические реакции, такие как выработка другого гормона, изменение обмена веществ, поведенческие или иные

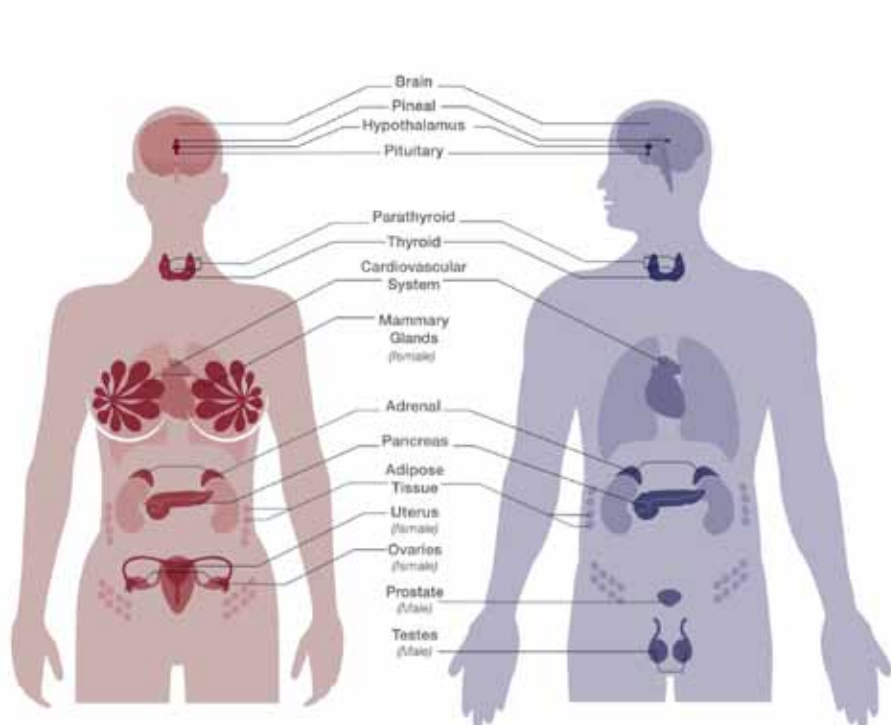


Рисунок 1. Схема расположения основных эндокринных желез в организме человека, для женщин (слева) и для мужчин (справа).

реакции, в зависимости от конкретного гормона и органа/ткани-мишени. Некоторые эндокринные железы продуцируют только один гормон, тогда как другие вырабатывают множество разных гормонов (Табл. 1). Например, паращитовидная железа вырабатывает только один гормон (паратиреоидный гормон), тогда как гипофиз продуцирует восемь или более гормонов, включая пролактин и гормон роста. Проллактин участвует в секреции грудного молока, он образуется и выделяется гипофизом преимущественно у кормящих матерей. И наоборот, гормон роста синтезируется в течение всей жизни, поскольку он важен для роста и развития в детстве, а также для формирования и поддержания мышц и костей в зрелом возрасте. Следует также отметить, что некоторые эндокринные железы выполняют и другие, не связанные с выделением гормонов функции. Хорошим примером в этом отношении является поджелудочная железа: она выделяет гормон инсулин, который циркулирует в кровотоке и необходим для нормального регулирования уровня сахара в крови; но она выделяет также и пищеварительные ферменты, которые поступают непосредственно в пищеварительный тракт и не относятся к эндокринной системе, поскольку в кровь они не поступают. Очевидно, что эндокринная система и ее функции отличаются сложностью и разнообразием, а каждая эндокринная железа и каждый гормон играют незаменимую роль в поддержании здоровья и благополучия человека.

Эти примеры, а также дополнительная информация, представленная в Табл. 1, подчеркивают критически важную роль всех гормонов: они абсолютно необходимы для здоровья человека. Эндокринные железы и вырабатываемые или гормоны позволяют организму адаптироваться к изменениям в среде обитания; они регулируют реакцию организма на различные пищевые нужды (например, при голоде, недоедании, ожирении и т.д.); они критически важны для репродуктивной функции; и они необходимы для нормального развития организма и мозга. Таким образом, в целом, эндокринная система является одной из главных систем для взаимодействия организма человека с окружающей средой, обеспечивая развитие, адаптацию и поддержку физиологических процессов и здоровья.

Из-за критически важной роли эндокринной системы для столь многих важных биологических и физиологических функций, нарушения в любой части эндокринной системы могут привести к болезни или даже к смерти. У больных сахарным диабетом, например, наблюдается недостаточное выделение и/или действие инсулина, и пациенты с инсулинзависимым диабетом (диабет I типа) без введения инсулина могут умереть. Альдостерон также критически важен для жизни, так что заболевания надпочечников, связанные с нарушением выработки альдостерона, могут создавать угрозу для жизни человека. Недостаточная или чрезмерная выработка гормонов, таких как гормоны щитовидной железы, часто приводит к метаболическим нарушениям и нейробиологическим изменениям, из-за ключевой роли этих гормонов в повседневном клеточном метаболизме и для поддержания нормального функционирования головного мозга. Другие гормональные расстройства включают бесплодие, нарушения роста, нарушения сна, множество других хронических и острых заболеваний. Таким образом, для поддержания здоровой жизни человека гормоны должны выделяться в необходимых количествах, а эндокринные железы должны быть способны изменять продуцирование гормонов при изменениях окружающей среды.

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Эндокринная железа	Расположение в организме	Основные гормоны, секретируемые железой	Основные эффекты
Гипофиз	На нижней поверхности головного мозга в костном кармане, называемом турецким седлом	1. Гормон роста 2. ТТГ 3. АКТГ 4. ЛГ 5. ФСГ 6. Пролактин 7. Окситоцин 8. Вазопрессин	1. Рост и развитие 2. Обмен веществ 3. Реакция на стресс и иммунный ответ 4 и 5. Репродуктивная функция у мужчин и женщин 6. Секреция молока 7. Отделение молока при кормлении и сокращение матки при родах 8. Баланс электролитов и давление крови.
Шишковидная железа (эпифиз)	В центре мозга между его полушариями	Мелатонин	24-часовые биологические ритмы сна, бодрствования и активности
Щитовидная железа	В форме «бабочки» по обе стороны от нижней части гортани, под щитовидным хрящом	1. Тиреоидные гормоны 2. Кальцитонин	1. Обмен веществ 2. Баланс кальция.
Паращитовидные железы	По задней поверхности щитовидной железы	Паратгормон	Баланс кальция
Гипоталамус	Основание головного мозга	1. Соматолиберин (GHRH) 2. Тиреолиберин (TRH) 3. Кортиколиберин (CRH) 4. Гонадолиберин (GnRH) 5. Дофамин	1. Рост 2. Обмен веществ 3. Реакция на стресс и иммунный ответ 4. Репродуктивная функция 5. Лактация (дофамин является ингибитором пролактина).
Поджелудочная железа	Брюшная полость	1. Инсулин 2. Глюкагон	1 и 2. Регуляция уровня сахара в крови и других нутриентов.
Надпочечники	Над почками	1. Глюкокортикоиды (кортизол) 2. Минералокортикоиды (альдостерон) 3. Половые стероиды (ДГЭА и другие)	1. Реакция на стресс и иммунный ответ 2. Артериальное давление и электролитный баланс 3. Рост мышц и костей.
Яичники (у женщин)	Брюшная полость	Половые стероиды, в частности, эстрогены и прогестерон	Репродуктивная функция у женщин
Яички (у мужчин)	Мошонка	Половые стероиды, в частности, андрогены (тестостерон)	Репродуктивная функция у мужчин

Номера гормонов в третьем столбце, “Основные гормоны, секретируемые железой,” соответствуют номерам в четвертой колонке “Основные эффекты,” с кратким описанием функций этих гормонов.

Сокращения: ТТГ – тиреотропный гормон; АКТГ: адренокортикотропный гормон; ЛГ: лютеинизирующий гормон; ФСГ: фолликулостимулирующий гормон; ДГЭА: дегидроэпиандростерон.

II. ЧТО ТАКОЕ ХВНРЭС, КАК ОНИ ДЕЙСТВУЮТ И ГДЕ ОБНАРУЖИВАЮТСЯ?

Американское общество эндокринологов (endocrine.org), крупнейшее международное сообщество ученых и медиков, работающих и практикующих в области эндокринологии, недавно предложило следующее определение для ХВНРЭС: “экзогенное [не природное] химическое вещество (или смесь химических веществ), которое влияет на любой аспект действия гормонов” (5). Существует более 85 000 производимых химических веществ, из которых тысячи могут относиться к ХВНРЭС. Короткий перечень типичных ХВНРЭС и мест их применения представлен в Табл. 2. Существуют десятки других процессов/продуктов потребления, которые включают/имеют в своем составе ХВНРЭС, не вошедшие в данную таблицу.

ТАБЛИЦА 2. НЕКОТОРЫЕ ИЗВЕСТНЫЕ ХВНРЭС И ВИДЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Категория/применение	Примеры ХВНРЭС
Пестициды	ДДТ («дуст»), хлорпирифос, атразин,
2,4-Д, глифосат	Lead, phthalates, cadmium
Детские игрушки и вещи	Свинец, фталаты, кадмий
Электроника и строительные материалы	Бромированные средства огнезащиты, ПХБ
Продукты личной гигиены, медицинские расходные материалы	Фталаты
Антисептики	Триклозан
Текстиль, одежда	Перфторированные химические соединения

Сокращения: БФА: бисфенол А; 2,4-Д: 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота; ДДТ: дихлордифенилтрихлорэтан; ПХБ: полихлорированные бифенилы

Люди и животные контактируют с ХВНРЭС самыми разнообразными путями (Табл. 3), включая потребление с пищей и водой, через кожу, при вдыхании, при передаче от матери плоду (через плацентарный барьер) или от матери грудному ребенку (с молоком), если ХВНРЭС присутствуют в организме женщины.

ГДЕ МОЖНО ОБНАРУЖИТЬ ХВНРЭС



ПЕСТИЦИДЫ



**ИГРУШКИ И ТОВАРЫ
ДЛЯ ДЕТЕЙ**



**УПАКОВКА ПРОДУКТОВ
ПИТАНИЯ**



**ЭЛЕКТРОНИКА И
СТРОИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ**

ТАБЛИЦА 3. ПРИМЕРЫ ВАРИАНТОВ ЭКСПОЗИЦИИ ЧЕЛОВЕКА ХВНРЭС

Как мы подвергаемся воздействию ХВНРЭС	Откуда поступают ХВНРЭС	Примеры ХВНРЭС
Потребление загрязненной воды или продуктов питания	Промышленные отходы или пестициды загрязняют почву или грунтовые воды	ПХБ, диоксины, перфторированные соединения, ДДТ
Потребление загрязненной воды или продуктов питания	Выщелачивание химических веществ из тары для пищевых продуктов или напитков; остаточные концентрации пестицидов в пищевых продуктах или напитках	БФА, фталаты, хлорпирифос, ДДТ
Контакт с кожей и/или вдыхание	Домашняя мебель, обработанная средствами огнезащиты	Бромированные средства огнезащиты
Контакт с кожей и/или вдыхание	Применение пестицидов в сельском хозяйстве, в быту или для борьбы с переносчиками заболеваний	ДДТ, хлорпирифос, винклозолин, пиретроиды
Внутривенное введение	Трубки для внутривенного введения лекарств	Фталаты
Нанесение на кожу	Некоторые косметические средства, средства личной гигиены, антисептики, солнцезащитные средства, лекарственные препараты	Фталаты, триклозан, парабены, репелленты от насекомых
Биологическая передача через плаценту	Присутствие ХВНРЭС в организме матери из-за предшествующей/текущей экспозиции	Многочисленные ХВНРЭС могут преодолевать плацентарный барьер
Биологическая передача с материнским молоком	Присутствие ХВНРЭС в организме матери из-за предшествующей/текущей экспозиции	В молоке обнаруживаются многочисленные ХВНРЭС

Сокращения: БФА: бисфенол А; ПХБ: полихлорированные бифенилы; ДДТ: дихлордифенилтрихлорэтан

Чтобы понять, как ХВНРЭС влияют на эндокринную систему, необходимо иметь базовое представление о действии гормонов на организм человека. Химический состав и трехмерная форма-структура каждого гормона уникальна. В свою очередь, для каждого гормона существует соответствующий рецептор (или рецепторы), располагающийся на клетке-мишени. Структура рецептора соответствует (комплементарна) структуре гормона подобно тому, как ключ (гормон) соответствует замку (рецептор). Реакция данной ткани или органа на гормон определяется присутствием рецепторов на клетках-мишенях и активацией рецептора при связывании гормона. Способность гормона активировать свой рецептор зависит от нескольких факторов, включая количество синтезируемого и секретируемого эндокринной железой гормона, его перенос с кровью, количество гормона, достигающего органа-мишень, а также от того, насколько сильно и как долго гормон может активировать

свой рецептор. Эти свойства являются фундаментальными для нормальной передачи гормонального сигнала. ХВНРЭС могут вмешиваться на любой этап этого процесса и на все эти этапы.

ХВНРЭС способны нарушать функционирование эндокринной системы, действуя аналогично природному гормону или блокируя его действие. В первом случае, ХВНРЭС может «обмануть» гормональный рецептор, который может принять ХВНРЭС за природный гормон и активироваться, запустив соответствующие клеточные процессы, которые обычно активируются только природным гормоном. В случае блокирования ХВНРЭС может связаться с рецептором и заблокировать его, препятствуя активации рецептора циркулирующим гормоном.

Наиболее известным примером служит нарушение действия эстрогенных гормонов, которые действуют в организме человека через эстрогенные рецепторы (ЭР). И у мужчин, и у женщин ЭР присутствуют во многих клетках головного мозга, костей, сосудов и репродуктивных органов. Хотя лучше всего изучена роль эстрогенов для нормального функционирования женской репродуктивной системы, но они важны и для мужской репродуктивной системы, а также связаны с нейробиологическими функциями, с развитием и поддержанием костей, с функционированием сердечно-сосудистой системы человека и т.д. Природные эстрогены осуществляют все описанные функции, секретируясь половыми железами (яичники у женщин и яички у мужчин) и связываясь с ЭР в тканях-мишенях.

Пример воздействия ХВНРЭС на эстрогенные рецепторы не являются единственным, хотя оно лучше всего изучено. Различные ХВНРЭС воздействуют на рецепторы андрогенов (тестостерона), прогестерона, гормонов щитовидной железы и многих других, вмешиваясь в нормальное функционирование гормональных сигналов. Кроме того, поскольку ХВНРЭС не являются природными гормонами, одно такое химическое вещество может обладать свойствами нарушать не одну, а несколько гормональных систем. Соответственно, вполне вероятно, что один тип ХВНРЭС может нарушать две, три или более эндокринных функций, с большими последствиями для биологических процессов, контролируемых этими уязвимыми эндокринными железами.

3. ВОЗДЕЙСТВИЕ ХВНРЭС

I. ХВНРЭС В ИСТОРИЧЕСКОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ

Начиная с 1940 г. число и распространенность производимых химических веществ увеличивалось экспоненциально, некоторые из которых распространялись (преднамеренно или нет) в окружающей среде. Эта химическая революция привела к необратимым изменениям в экосистемах, оказывая серьезное воздействие на дикую природу и на здоровье людей. Книга Речел Карсон *Безмолвная весна*, опубликованная в 1962 г., была первым общественным предупреждением, что загрязнение окружающей среды пестицидом ДДТ и другими токсичными химикатами может быть причиной сокращения количества птиц из-за нарушения их репродукции.

В то же время, оставалось неясным, оказывает ли экспозиция этими химическими веществами токсичное воздействие на человека, кроме как в случае масштабных химических выбросов или масштабного загрязнения. Кроме того, сейчас общеизвестно, что некоторые химические вещества и фармацевтические препараты могут проходить через плаценту, однако пятьдесят лет тому назад полагали, что плацента действует как барьер, защищая развивающийся плод от любого воздействия. Два трагических клинических события привели к пересмотру, а в конечном итоге и к отказу от такой точки зрения. Первым стало осознание того, что у беременных женщин, которым прописывали талидомид от тошноты в течение первого триместра, иногда рождались дети с крайне серьезными врожденными пороками. Стало очевидно, что плод уязвим к воздействию медикаментов, принимаемых матерью. Второй прорыв был связан с диэтилstilбестролом (ДЭС), который прописывали беременным женщинам для предотвращения выкидышей. По своим свойствам синтетический ДЭС похож на природные эстрогены. У девочек, которые подвергались воздействию ДЭС в период внутриутробного развития, нередко наблюдались пороки развития половых органов, а у некоторых в подростковом возрасте наблюдались редкие виды рака половых органов, которые встречались только у женщин в период после менопаузы (6). Из-за длительного латентного периода между внутриутробной экспозицией (плод) и болезнью (подростковый возраст), связь с ДЭС первоначально была неочевидной. Хотя еще в экспериментах на мышах было показано, что при внутриутробной экспозиции ДЭС также впоследствии наблюдаются патология репродуктивной системы у взрослых мышей. Найденную причинно-следственную связь между внутриутробной экспозицией ДЭС, пороками развития половых органов и последующим развитием рака у девочек сопоставили с экспериментально установленными последствиями воздействия ДЭС у мышей, в результате чего и родилось научное направление, изучающее «нарушение работы эндокринной системы».

Тем временем, было установлено, что у диких американских аллигаторов во Флориде, которые подвергались воздействию дикофолы (хлорорганический пестицид, родственник по химической структуре ДДТ), наблюдаются пороки развития наружных гениталий и всей половой системы. Обнаруженные школьниками во время выезда на природу деформированные лягушки в Миннесоте (США) также привлекли внимание к проблеме хронического загрязнения стоков сельскохозяйственных



Результаты химического анализа крови, мочи, жировой и других тканей человека убедительно показывают присутствие различных ХВНРЭС в организме людей, проживающих во всех регионах мира.

земель. Впоследствии связь между этими и другими ХВНРЭС с воздействием на все виды диких животных была подтверждена множеством других примеров (7).

Не удивительно, что загрязнение химическими веществами окружающей среды сопровождается установленными фактами влияния химикатов на здоровье человека, которые более подробно будут рассмотрены ниже. Наиболее прямые доказательства причинно-следственных связей были получены вследствие нескольких масштабных химических катастроф, из-за чего люди подвергались воздействию химических веществ в различных дозах, включая как высокие уровни, где наблюдалась острая токсичность, так и более низкие уровни, где были установлены хронические, менее выраженные, но долговременные последствия. Одним таким примером является взрыв на химическом заводе в Севезо (Италия), повлекший за собой острую экспозицию местных жителей высокими уровнями диоксинов. Двумя более трагическими примерами экспозиции являются случай в Юшо в Японии (ПХБ) и случай в Ючен на Тайване (фураны), где применение загрязненного пищевого масла привело к массовым отравлениям. Из недавних случаев можно отметить отравление школьников в Индии в июле 2013 г. при использовании пищевого масла, загрязненного фосфорорганическим пестицидом монокротофосом, приведшее к смерти 23 детей. Долгосрочные последствия воздействия монокротофоса на эндокринную систему еще предстоит установить, хотя в исследованиях на мышах и рыбах показана его эстрогенная активность (8, 9). Сельское хозяйство, в котором на регулярной основе производится сезонная обработка сельхозкультур пестици-

дами, является достаточно распространенным путем экспозиции человека. Эта стандартная практика может приводить к накоплению пестицидов в организме человека, создавая опасность для сельскохозяйственных рабочих, местных жителей, потребителей продовольственных продуктов и даже для будущих поколений, как будет описано ниже.

II. ВОЗДЕЙСТВИЕ ХВНРЭС НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА И НА БУДУЩИЕ ПОКОЛЕНИЯ

Экспозиция химическими веществами из окружающей среды длится всю жизнь. Животные и люди, проживающие в загрязненной среде, несут в себе так называемое «химическая нагрузка, body burden» – количество химикатов, содержащихся в тканях организма – как результат прямой экспозиции в течение всей жизни. Некоторые из этих ХВНРЭС являются стойкими и способными к биоаккумуляции (т.е. накапливаются в тканях со временем. Результаты химического анализа крови, мочи, жировой и других тканей человека убедительно показывают присутствие различных ХВНРЭС в организме людей, проживающих во всех регионах мира. Эти результаты отображают контакты человека с ХВНРЭС через продукты питания, воду, через кожу и из атмосферы. Жировая ткань является своеобразным депо ХВНРЭС, поскольку многие ХВНРЭС липофильны (растворяются в жирах). Результаты определения «химической нагрузки» ХВНРЭС отражают не только современные контакты с ХВНРЭС, но также и прошлую экспозицию, иногда нескольких десятков лет тому назад, применительно к таким стойким химическим веществам как ПХБ и другие СОЗ. Помимо собственной экспозиции в течение своей жизни, человек получает еще унаследованную экспозицию ХВНРЭС от своих родителей. Например, во время беременности некоторые химические вещества из жировой ткани матери могут преодолевать плацентарный барьер и влиять на развивающийся плод. Некоторые ХВНРЭС обнаруживают в грудном молоке, и они могут передаваться грудному ребенку. Кроме того, сейчас уже имеются доказательства того, что ХВНРЭС могут вызывать изменения в гонацитах, из которых впоследствии образуются женские (яйцеклетки) и мужские (сперматозоиды) половые клетки, а это означает, что последствия такого воздействия будут наследоваться не только детьми, но также и внуками, правнуками и т.д. Иными словами, дети могут унаследовать негативные последствия, вызванные экспозицией их предков. Это очень важно, поскольку подчеркивает тот факт, что если синтезируемое химическое вещество попадает в окружающую среду и способно влиять на гонациты и половые клетки, то результаты его воздействия будут еще долго проявляться на последующих поколениях, даже после удаления или распада этого вещества.

III. ХВНРЭС И ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

По имеющимся оценкам, факторы окружающей среды связаны с возникновением до 24% всех заболеваний и нарушений здоровья на планете (10), и до 80% заболеваний, вносящих наибольший вклад в общую смертность, таких как рак, респираторные и сердечно-сосудистые заболевания (11). Поскольку нарушение работы эндокринной системы является основным фактором для наиболее распространенных из этих заболеваний, то ХВНРЭС могут вносить в них решающий вклад. В последние 20 лет растет быстрыми темпами распространенность заболева-

ний в детском возрасте, связанных с нарушением эндокринной системы, включая расстройства мужской репродуктивной системы (крипторхизм, гипоспадия, рак яичка), раннее половое созревание у девочек, лейкемию, рак мозга и нейропегенческие расстройства. Распространенность нарушений развития у детей в США за период с 1997 по 2008 гг. увеличилась с 12,84% до 15,04% (12). Частота преждевременных родов в США, Великобритании и в Скандинавских странах увеличилась с 1981 г. более чем на 30%, а это связано с повышенным риском неврологических и респираторных расстройств, смертностью в детском возрасте, а также с ожирением, диабетом типа 2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями в зрелом возрасте. Результаты исследований животных, человека и клеточных культур позволили получить серьезные доказательства связи между экспозицией ХВНРЭС и этими, а также другими заболеваниями человека.

Рост заболеваемости эндокринными нарушениями сопровождается параллельным увеличением производства промышленных химических веществ. Глобальное производство пластика увеличилось с 50 миллионов тонн в середине 1970-х годов

ЧАСТОТА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ В США, ВЕЛИКОБРИТАНИИ И В СКАНДИНАВСКИХ СТРАНАХ УВЕЛИЧИЛАСЬ С 1981 Г. БОЛЕЕ ЧЕМ НА 30%, А ЭТО СВЯЗАНО С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И РЕСПИРАТОРНЫХ РАССТРОЙСТВ, СМЕРТНОСТЬЮ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ, А ТАКЖЕ С ОЖИРЕНИЕМ, ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ.

до почти 300 миллионов тонн в настоящее время. Аналогичные тенденции наблюдаются и по другим химическим веществам, включая пестициды, средства огнезащиты, растворители и поверхностно-активные вещества. Общий объем продаж химической промышленности резко вырос с 171 млрд. долларов США в 1970 г. до более чем 4 триллионов долларов в 2013 г. (13). Такие химические вещества как ПХБ, БФА и фталаты обнаруживаются в сыворотке человека, жировой ткани и пуповинной крови (14-16).

Сопоставление повышенной химической экспозиции человека и роста заболеваемости позволяет предполагать наличие связи между этими явлениями, хотя оно «не доказывает», что такая связь существует. В то же время результаты экспериментальных исследований на клеточных культурах и животных за последние несколько десятилетий дали огромное количество доказательств наличия такой прямой связи. Но чтобы доказать, что какое-то химическое вещество вносит свой причинный вклад в то или иное заболевание человека, потребуется подвергнуть группу людей его воздействию, а затем наблюдать за развитием у них эффектов и возможных нарушений. Хотя испытания такого рода проводятся для лекарственных препаратов, было бы неэтично да и невозможно проводить таким образом тестирование воздействия токсичных веществ на людях. Следовательно, можно делать выводы о связанных с ХВНРЭС последствиях для здоровья человека только

на основании данных эпидемиологических наблюдательных исследований, которые могут выявлять связи между событиями, а также делать предположения о риске для здоровья человека на основе экспериментальных данных, полученных на лабораторных животных или клеточных культурах. Дополнительной проблемой является тот факт, что в течение жизни люди подвергаются экспозиции сложной смесью химических веществ, в результате чего выделить воздействие отдельных изучаемых

ДЕТСКИЕ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ВКЛЮЧАЮТ ДЕПРЕССИЮ, РАССТРОЙСТВА НАСТРОЕНИЯ, УХУДШЕНИЕ ОБУЧАЕМОСТИ, СНИЖЕНИЕ СПОСОБНОСТИ К ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И РАССТРОЙСТВА ПОВЕДЕНИЯ (СИНДРОМ ГИПЕРАКТИВНОСТИ С ДЕФИЦИТОМ ВНИМАНИЯ).

веществ на здоровье из «коктейля» представляется нетривиальной задачей. Таким образом, хотя и признано, что воздействие факторов окружающей среды вносит вклад в развитие эндокринных заболеваний, найти «бесспорные доказательства» связи какого-либо конкретного ХВНРЭС с какой-то конкретной болезнью сложно.

Нынешние дебаты о ХВНРЭС во многом напоминают длительные и полемические споры о рисках, связанных с курением. Связь между табачным дымом и раком легких впервые была продемонстрирована в 1950 г., но дискуссии об этой связи и о том, как строить политику ограничения табака, продолжались десятилетиями. В 1994 г. директора крупнейших табачных компаний без всякого стеснения свидетельствовали перед заседанием Конгресса США, что доказательства связи между курением и такими заболеваниями, как рак и болезни сердца, являются неубедительными. В настоящее время курение остается ведущей причиной рака в мире и убивает по одному человеку каждые 15 минут (17). В случае ХВНРЭС имеющиеся данные о связи между отдельными химическими веществами или классами химических веществ и хроническими заболеваниями, в некоторых случаях, сравнимы по силе и охвату с доказательствами связи между курением и раком легких. Таким образом, несмотря на настойчивые утверждения некоторых групп, что такие доказательства неубедительны, имеющийся объем данных о связанных с ХВНРЭС последствиях для здоровья человека достаточен для глобальной обеспокоенности негативным воздействием ХВНРЭС.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Многочисленные агентства здравоохранения, включая Всемирную Организацию Здравоохранения, ООН и Национальную токсикологическую программу США выражали опасения в связи с воздействием ХВНРЭС на головной мозг и нарушение поведения (18, 19). Частота детских психоневрологических расстройств увеличивается, и сейчас у 1 из 6 детей в США диагностируют по меньшей мере одно такое нарушение (12). К таким расстройствам относят синдром гиперактивности с дефицитом внимания (СГДВ), аутизм, а также депрессию и другие нарушения настроения,

ухудшение обучаемости, снижение способности к целенаправленной деятельности и расстройств поведения.

В этой связи наиболее известные и убедительные доказательства приводятся для такого класса химических соединений как ПХБ. Накоплены данные, что ПХБ нарушают раннее развитие нервной системы (20, 21), снижают интеллект (показатель IQ), вызывают проблемы с вниманием, памятью и тонкой моторикой (например, письмо). Некоторые из этих исследований проводили в популяциях, проживающих в приарктических регионах - эти места долгое время считались незагрязненными, но, как сейчас уже известно, именно в Арктике происходит биоконцентрация ПХБ и других стойких загрязнителей до самых высоких уровней на планете (22). Некоторые метаболиты ПХБ изменяют функционирование щитовидной железы, что, как уже давно было известно, приводит к повышению риска нарушения развития нервной системы. Экспозиция полибромированными дифениловыми эфирами (ПБДЭ) также связана со снижением интеллекта (IQ) и с другими нарушениями когнитивной функции (23). ПБДЭ влияют на активность нейромедиаторов, функцию синапсов и жизнеспособность нейронов, а это позволяет предположить, что они влияют не только на развитие, но и на старение мозга. Накоплены данные о наличии связи между экспозицией пестицидами и такими нейродегенеративными заболеваниями как болезнь Паркинсона (24) и депрессия (25). Экспозиция бромированными средствами огнезащиты, перфторированными соединениями и пестицидами (хлорорганические и фосфорорганические, такие как хлорпирифос) связана с СГДВ, аутизмом и ухудшением обучаемости (26), хотя доказательства



Считается, что химические вещества, относящиеся к так называемым «жирогенам», т.е. приводящим к ожирению», способствуют набору веса, изменяя или перепрограммируя ключевые звенья эндокринной системы, ответственные за обмен веществ, энергетический баланс и аппетит, что приводит к ожирению и к связанным с ним негативным последствиям для здоровья.

этому не столь убедительны. Результаты экспериментальных исследований на животных показывают, что ХВНРЭС влияют на многочисленные нейробиологические процессы, включая развитие нейронов, свойства синапсов, синтез и секрецию нейромедиаторов, а также структурную организацию развивающегося мозга. В комплексе с растущим количеством подтверждений о воздействии ХВНРЭС на поведенческие характеристики, особенно на стадии раннего развития, эти исследования подчеркивают, что головной мозг является уязвимым органом-мишенью воздействия ХВНРЭС (27).

ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Распространенность ожирения неуклонно растет во всем мире. Хотя очевидно, что основными факторами при возникновении ожирения являются факторы образа жизни - такие как рацион питания и уровень физической активности - появляется все больше доказательств возможного участия других факторов, включая экспозицию химическими веществами. Считается, что химические вещества, относящиеся к так называемым «жирогенам», т.е. «приводящим к ожирению», способствуют набору веса, изменяя или перепрограммируя ключевые звенья эндокринной системы, ответственные за обмен веществ, энергетический баланс и аппетит, что приводит к ожирению и к связанным с ним негативным последствиям для здоровья. (28-31). Исследования на лабораторных животных показывают, что экспозиция во внутриутробном и раннем постнатальном периоде оказывает особенно сильное влияние на последующий набор лишнего веса и связанные с ним метаболические нарушения, включая диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания и изменения липидного обмена (32-34).

К настоящему времени лучше всего изучены такие «приводящие к ожирению» ХВНРЭС, как трибутил-олово (ТБО) и трифенил-олово (ТФО) (30); эти и другие химические вещества действуют через специальные гормональные рецепторы, известные как «PPAR γ » (34). Другим возможным механизмом при их экспозиции может служить нарушение действия гормонов щитовидной железы, поскольку щитовидная железа играет важную роль в поддержании нормального обмена веществ. Некоторые эффекты ПХБ и ПБДЭ также могут проявляться через воздействие на тиреоидную гормональную ось (35, 36). Для такого бромированного антипирена как Firemaster 550 было показано изменение уровня гормонов щитовидной железы у беременных крыс и их потомства, с развитием ожирения, заболеваний сердца, раннего полового развития и резистентности к инсулину (37). Хотя эти результаты нуждаются в подтверждении другими исследованиями, стоит отметить, что Firemaster 550 является сейчас одним из наиболее широко применяемых антипиренов в США; он постоянно присутствует в бытовой пыли, а биомониторинговые исследования демонстрируют его наличие в моче человека (38). Хотя изучение присутствующих в окружающей среде ХВНРЭС, «приводящих к ожирению» является относительно новым направлением, в качестве таких потенциальных ХВНРЭС, заслуживающих дальнейшего исследования, рассматриваются фталаты, перфторированные соединения, БФА, диоксины и некоторые пестициды.



Учитывая, насколько разнообразные локализации рака связаны с гормонами, включая рак предстательной железы, молочной железы, матки и других репродуктивных органов, неудивительно, что многие химические вещества с эстрогенной и другой гормональной активностью, такие как БФА, фталаты и некоторые пестициды, считаются веществами, повышающими риск развития рака.

НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Наиболее надежно установленные связи между экспозицией ХВНРЭС и последствиями для здоровья относятся к репродуктивной функции, ее физиологии и патологии. Растущая в последние 50 лет распространенность гормоно-зависимых раков (например, рака молочной железы и предстательной железы), снижения фертильности (способности иметь детей), раннего полового развития, снижения количества сперматозоидов, пороков развития половых органов и нарушения соотношения полов (39), по меньшей мере, частично объясняются глобальным распространением химических веществ и их экспозицией. Рост частоты раннего полового развития у девочек, хотя и объясняется действием множества факторов, включая питание, стрессы и этническое/национальное происхождение, отчасти может зависеть от экспозиции ХВНРЭС с эстрогенными свойствами (40, 41). Также показана связь ХВНРЭС, обладающих эстрогенной активностью, с возникновением фибромиомы матки, дисфункции яичников и снижением фертильности у людей и лабораторных животных (39, 42, 43). У женщин, обращающихся в клиники по лечению бесплодия, продемонстрирована связь БФА со снижением качества яйцеклеток и с другими аспектами жизнеспособности яйцеклеток (44, 45). Эти эффекты очень тесно перекликаются с результатами, полученными на лабораторных животных (46). Женщины Дании в возрасте до 40 лет, работающие в промышленности по производству пластмасс, гораздо чаще обращаются за медицинской помощью по поводу

зачатия, по сравнению с женщинами той же возрастной группы, не подвергавшиеся экспозицией (47). В некоторых регионах мира концентрация сперматозоидов в сперме у мужчин снизилась вполтину за последние полвека (48, 49). Отмечается связь некоторых химических веществ, таких как наиболее упоминаемых в этой связи фталатов, с различными негативными последствиями воздействия на мужскую половую систему, включая крипторхизм, гипоспадию, заболевания предстательной железы и рак яичка (50).

РАК

Подобно другим многофакторным заболеваниям, большинство видов рака возникают в результате совместного действия генетических факторов и факторов окружающей среды. Не так много локализаций рака связаны с каким-то одним геном, что подчеркивает ключевую роль окружающей среды. Фактически, 2 из 3 случаев рака тем или иным образом связаны с окружающей средой, вследствие чего Американское онкологическое общество пришло к выводу, что большинство случаев рака можно предотвратить за счет изменения образа жизни, включая улучшение питания, повышение физической активности и сокращение курения. Определенная профессиональная деятельность связана с повышенным риском рака, особенно та из них, которая связана с высоким уровнем экспозиции химическими веществами, включая покраску, тушение пожаров, работу в угольной промышленности, в металлургии, в производстве резины, в текстильной и бумажной, а также в горнодобывающей промышленности.

Перечень известных химических канцерогенов обширный, и он включает металлы, винилхлорид, бензидин (применяется в красителях), растворители, такие как бензол, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), диоксины, химические волокна и химическая пыль (кремнезем, асбест и т.д.), некоторые пестициды, включая попавшие в перечень Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях и множество фармакологических препаратов, включая синтетические эстрогены. Некоторые (хотя и не все) из этих химических веществ относятся к ХВНРЭС. Учитывая, насколько разнообразные локализации рака связаны с гормонами, включая рак предстательной железы, молочной железы, матки и других репродуктивных органов, неудивительно, что многие химические вещества с эстрогенной и другой гормональной активностью, такие как БФА, фталаты и некоторые пестициды, считаются веществами, повышающими риск развития рака. (51, 52).

Остается неясно, какие ХВНРЭС оказывают наиболее значительное воздействие, и в какой период жизни (внутриутробное развитие, детство, зрелый возраст) экспозиция ХВНРЭС вносит наиболее серьезный вклад в повышение риска развития рака. Исследования на клеточных культурах и на лабораторных животных показали, что экспозиция на ранних стадиях жизни такими веществами как БФА, фталаты, перфторированные соединения, ПХБ и некоторые пестициды, может привести к повышенному риску развития рака на последующих стадиях жизни (52). Начинают появляться эпидемиологические исследования, в которых устанавливаются подобные корреляционные связи для человека (53). Установление таких связей для человека – сложный процесс, поскольку для этого требуется учитывать информацию об экспозиции, которая происходило много лет (или даже десятилетий) тому

ТАБЛИЦА 4. ТРАДИЦИОННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ТЕСТИРОВАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ПОЧЕМУ ОНИ НЕАДЕКВАТНЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ.

Традиционный подход к тестированию химических веществ: “Токсичность определяется дозой”	Почему этот подход недостаточен для химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы
Проводится тестирование химических веществ по отдельности	В организме каждого живущего на планете человека сейчас содержится множество химических веществ («химическая нагрузка»), которых до 1940-х годов вообще не существовало. Ежегодно производится и переходит в окружающую среду большое количество новых веществ. Принцип тестирования химических веществ по отдельности не успевает за этими темпами, а также не учитывается влияние смесей («коктейлей») химических веществ, находящихся в организме, на здоровье и развитие.
Исходят из предположения, что отдельные химические вещества имеют “безопасный или приемлемый” уровень экспозиции, ниже которого негативных воздействий не наблюдается.	Эндокринная система регулирует практически любой аспект здоровья человека во все периоды его жизни, включая внутриутробное развитие, рост, репродукцию и состояние здоровья, в целом. Последние научные данные показывают, что даже очень малые количества этих веществ или их смесей нарушают работу эндокринной системы, снижая интеллектуальный потенциал и действуя на репродуктивную систему. В действительности, такого «безопасного» уровня просто может не существовать, особенно когда в организме человека присутствуют сотни таких химических веществ.
При тестировании, в основном, используются взрослые животные	Гормоны регулируют работу всех систем в организме, начиная с внутриутробного развития и в течение всей последующей жизни. Исследования, которые проводятся только на взрослых животных, не могут обнаружить эффекты воздействия химических веществ на эндокринную систему на всех периодах жизненного цикла человека, начиная с внутриутробного
Исходят из предположения, что “безопасными” являются дозы ниже тех, при которых лабораторные животные умирают или приобретают искомое заболевание (чаще рак)	Вещества, нарушающие работу эндокринной системы, оказывают множество других негативных эффектов, помимо смерти или исследуемых заболеваний.

назад. В то же время, не подлежит сомнению, что в связи с критически важным и обширным влиянием окружающей среды на заболеваемость раком, минимизация химической экспозиции окажет огромное позитивное влияние на сокращение риска развития рака и повышение продолжительности жизни.

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РАССТРОЙСТВА

Результаты экспериментальных исследований на животных и эпидемиологические исследования населения демонстрируют, что экспозиция ХВНРЭС вносит свой вклад и в другие нарушения здоровья, включая сердечно-сосудистые заболевания и диабет. Новым направлением в исследованиях является изучение воздействия ХВНРЭС на иммунную систему и на воспалительные процессы. Воспалительные процессы связаны с широким кругом хронических заболеваний, включая ожирение, нарушение когнитивных функций, сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, рак и даже аутизм. Иммунная и эндокринная системы функционируют совместно, реагируя на внешние воздействия, и сопряжение их сигнальных систем может лежать в основе некоторых воспалительных процессов.

4. ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В НАУКЕ О ХВНРЭС И НЕОБХОДИМОСТЬ ВЫРАБОТКИ НОВОЙ НАУЧНОЙ ПАРАДИГМЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ХВНРЭС

Относительно опасностей, связанных с воздействием табачного дыма, свинца, радиоактивных материалов и многих химических веществ, уже выработаны общие консенсусы. Десятилетия лабораторных исследований, в комплексе с клиническими данными для отдельных пациентов и эпидемиологическими данными для больших групп населения, представили убедительные доказательства причинно-следственных связей между экспозицией и теми или иными заболеваниями или смертью. В случае оценки и регулирования химических веществ возможность напрямую связать экспозицию с негативными последствиями для здоровья или со смертью появляется в связи с известными случаями воздействия высоких концентраций определенных химических веществ. Например, рассмотренные ранее масштабные отравления, связанные с аварийным промышленным выбросом (Севезо) или с загрязненным пищевым маслом (Юшо, Ючен), привели к серьезным врожденным порокам и нарушениям в развитии нервной системы у детей, рожденных женщинами, которые в период беременности употребляли в пищу загрязненное масло или подвергались непосредственной экспозиции диоксинами. Таким образом, традиционное токсикологическое тестирование сыграло очень важную роль в определении и описании свойств воздействия химических веществ, представляющих опасность для человека и дикой природы. В то же время, поскольку большинство людей подвергаются воздействию разнообразных ХВНРЭС, и обычно в низких дозах, в смесях и в различные периоды жизни, то возможность непосредственно связать развитие болезни в зрелом возрасте (например, диабета 2-го типа) с экспозицией ХВНРЭС в течение жизни (особенно в критические периоды развития) представляется гораздо более сложной задачей. В последующих разделах описывается, почему требуется новое мышление, чтобы в полной мере понять последствия экспозиции ХВНРЭС и такие их долгосрочные проявления как снижение качества жизни,

хронические заболевания и рак (Табл. 4). В конце данного раздела дополнительно приводится краткое резюме этих концепций (Вставка 2).

I. НЕОБХОДИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАДИГМЫ ДЛЯ ПРОДВИЖЕНИЯ НАШИХ НАУЧНЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ХВНРЭС

Химическая революция сопровождалась выбросами в окружающую среду химических веществ, приводящих к раку, отравлению тяжелыми металлами, загрязнению воды и воздуха. В свою очередь, это привело к необходимости тестирования химических веществ, чтобы установить общие стандарты безопасности. Токсикологическое тестирование отдельных химических веществ в различных дозах позволило успешно выявить определенные химические вещества, присутствующие в окружающей среде, которые проявляют явную токсичность, вызывают рак и приводят к смерти. Основываясь на информации полученных графиков «доза - эффект», предпринимались попытки определить пороговые величины, ниже которых экспозиция не вызывает острого токсичного воздействия и экстраполировать «безопасные» уровни экспозиции. Сейчас нам уже известно, что применение такого рода тестирования и использования ранжирования доз при стандартной токсикологической оценке риска часто оказывались неадекватными применительно к ХВНРЭС (54). Такой «прошлый научный подход» основывается на ряде допущений и на применении таких протоколов тестирования, которые не могут в полной мере воспроизвести реальные воздействия. Например, большинство тестов выполняют на взрослых животных (на крысах, например) с использованием острой экспозиции отдельным химическим веществом. В то же время, все люди и животные подвергаются воздействию различных ХВНРЭС, в различных дозах экспозиции, в смесях, а не по отдельности и в течение всей жизни. Таким образом, хотя традиционные токсикологические методы могут быть полезными, для определения ХВНРЭС и установления последствий их воздействия необходимо выходить за рамки этих методов.

Базируясь на результатах исследований диких животных, обитающих в природе, эпидемиологических исследований человека и экспериментальных исследований лабораторных животных, за последние двадцать лет накоплено множество научных данных, которые показывают, каким образом ХВНРЭС могут вызывать биологические изменения и как они могут привести к заболеваниям. Сейчас нам известно, что непосредственная экспозиция ХВНРЭС вызывает ряд поведенческих, эндокринных и нейробиологических проблем. Это требует изменения парадигмы проведения оценки риска химических веществ. Например, вместо устаревающего токсикологического метода с применением разовой экспозиции и определения зависимости «доза - эффект», используя индивидуальные химические вещества (по отдельности), очень важно внедрять новые процедуры оценки риска, которые бы более точно моделировали реально происходящие процессы. Вместо воздействия соединений по отдельности нам необходимо знать последствия воздействия комбинаций или смесей веществ. Нам также необходимо осознать, что поскольку в определенные периоды развития люди более уязвимы к действию ХВНРЭС (особенно на ранних этапах онтогенеза), то результаты тестирования ХВНРЭС на взрослых животных не могут экстраполироваться на экспозицию плода или новорожденно-го. Далее мы рассмотрим эти концепции более подробно.



Сейчас нам известно, что непосредственная экспозиция ХВНРЭС вызывает ряд поведенческих, эндокринных и нейробиологических проблем. Это требует изменения парадигмы проведения оценки риска химических веществ.

II. ЭКСПОЗИЦИЯ НА РАННИХ И УЯЗВИМЫХ ПЕРИОДАХ РАЗВИТИЯ

Гормоны координируют развитие каждого организма от одной оплодотворенной клетки до многих миллионов специализированных клеток, из которых состоят кости, кровь, мозг и другие ткани. Эти эндогенные вещества, вырабатываемые сначала организмом матери, плацентой, а потом и самим развивающимся плодом, циркулируют в очень низких концентрациях, обычно в диапазоне ррт (10-12) или ррб (10-9), пг/мл или нг/мл. Гормоны передают сигналы в клетку, активируя гены или оставляя их неактивными. В онтогенезе по мере усложнения процессов биологического развития организма, постоянно изменяющаяся комбинация эндогенных гормонов обеспечивает нормальное развитие; слишком высокий или слишком низкий уровень гормонов приводит к болезням и патологии. Более чем сто лет биологических исследований показали, что для программирования и регулирования жизненных процессов требуются гормоны в определенных количествах и в определенное время и более того, потребности каждого органа и ткани в течение жизненного цикла изменяются.

Ранние стадии жизни, особенно период внутриутробного развития и младенчество - это периоды особой уязвимости, когда любое нарушение природных процессов может изменить и иногда необратимо структуру и/или функции любой физиологической системы. Секретия гормона строго в определенное время, вместе с его количеством играют абсолютную важную роль для нормального развития. А учитывая, что ХВНРЭС вмешиваются в действие гормонов, то экспозиция ХВНРЭС в уязвимые периоды развития может иметь как непосредственные, так и более отдаленные последствия. Период экспозиции - это ключ к пониманию того, какой орган или ткань может пострадать, поскольку развитие различных органов происходит в разное время развития человека. Таким образом, если орган подвергается опасной экспозиции в период его развития, существует более высокая вероятность его поражения по сравнению с уже развившимся органом.

Результатами экспозиции в периоды («окна») особой уязвимости могут стать пороки развития или функциональные отклонения или же и то и другое вместе. Рассмотрим еще раз пример с приемом диэтилстилбестрола беременными женщинами. У некоторых из них рождались девочки, у которых впоследствии наблюдались структурные пороки развития половых органов, а в некоторых случаях развивалась редкая светлоклеточная аденокарцинома влагалища. Другим весьма актуальным и сложным аспектом концепции периода уязвимости является тот факт, что одна и та же экспозиция может привести к различным эффектам при действии в различные периоды развития. Например, в случае грызунов внутриутробная экспозиция пестицидом хлорпирифос (известным ХВНРЭС) в течение первого триместра беременных самок может привести у потомства в зрелом возрасте к изменению структуры и функционирования щитовидной железы, а вот экспозиция хлорпирифосом во втором триместре беременности может повысить у потомства уровень инсулина.

Некоторые гормональные нарушения могут не вызвать явных структурных изменений, но могут привести к функциональным изменениям, заболеваниям или дисфункциям на более поздних этапах жизни. Эта концепция периодов уязвимости различными авторами называется по-разному: концепция «внутриутробных причин заболеваний взрослых» (FeBAD) или концепция «первопричин здоровья и болезней на ранних стадиях развития» («DONAD») (Вставка 1). Это направление нашло понимание у исследователей, потому что они понимают, что дети более восприимчивы к действию ХВНРЭС, чем взрослые, поскольку в детском организме процессы развития все еще продолжают. Дети подвергаются более высокому риску экспозиции по сравнению с взрослыми в силу целого ряда причин, включая следующие: 1) они подвергаются экспозиции многими липофильными (жирорастворимыми) загрязнителями в грудном молоке или в детских смесях; 2) они часто кладут в рот свои руки и другие предметы; 3) они играют на земле; и 4) у них больше площадь кожных покровов на единицу веса чем у взрослых, приводя к большей абсорбции химических веществ (55). Таким образом, опасность экспозиции для детей связана с различиями в путях экспозиции, с их уязвимостью в важный период развития многих органов и систем, и с большей ожидаемой продолжительностью жизни, а, соответственно, и с гораздо большим временем для манифестации заболевания как следствие полученной экспозиции. Кроме того, они имеют лишь ограниченное представление об опасности и лишены самостоятельных возможностей для предотвращения экспозиции.

ВСТАВКА 1: ПАРАДИГМА ПЕРВОПРИЧИН ЗДОРОВЬЯ И БОЛЕЗНЕЙ НА РАННИХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ (DOHAD)

DOHAD, концепция «первопричин здоровья и болезней на ранних стадиях развития», известная также как концепция “внутриутробных причин заболеваний взрослых”, FeBAD, основывается на научных данных, свидетельствующих о том, что причины многих заболеваний и расстройств развиваются на очень ранних стадиях развития - эмбрион, плод, младенец и ребенок. Например, недоедание или перекармливание беременной женщины оказывает влияние на предрасположенность ее будущего ребенка к развитию метаболических нарушений в последующей жизни, включая ожирение, диабет и другие. Эти знания впоследствии пополнились информацией о влиянии факторов окружающей среды, таких как курение и загрязнение химическими веществами. Другие научные данные показали, что первичные половые клетки (гоноциты), из которых впоследствии формируются сперматозоиды и яйцеклетки плода, крайне чувствительны к воздействию даже очень малых доз ХВНРЭС. Впоследствии было установлено, что нервная система, развитие которой начинается на ранних стадиях беременности и продолжается в течение всего детства, является крайне чувствительной к воздействию ХВНРЭС. Как представляется, истоки рака определенных локализаций, особенно рака органов репродуктивной системы, лежат в начале жизни. Хотя при рождении явные проявления заболевания могут отсутствовать, по прошествии некоторого латентного периода результаты такого воздействия начинают проявляться в юности, в зрелом возрасте или в старости. Таким образом, эта концепция является ключевой в понимании влияния воздействия ХВНРЭС в эти ранние и уязвимые периоды жизни.

Хотя мы обсуждали в основном особенную уязвимость эмбриона, плода, младенца и ребенка, чувствительность к гормонам и ХВНРЭС наблюдается на всех стадиях жизненного цикла - от детства до подросткового возраста, зрелости и старения. Традиционное токсикологическое тестирование опирается на концепцию «токсичность определяется дозой» (см. Табл. 4). Новые научные представления о ХВНРЭС подразумевают, что «токсичность определяется периодом воздействия», учитывая уязвимость развивающегося организма.

III. ПОРОГОВЫЕ ВЕЛИЧИНЫ, НИЗКИЕ ДОЗЫ И КОНЦЕПЦИЯ ОТСУТСТВИЯ БЕЗОПАСНОЙ ДОЗЫ

Предположение, что у каждого химического вещества имеется «безопасный или приемлемый уровень экспозиции» привело к общепринятой догме, что у каждого соединения имеется пороговый уровень экспозиции, ниже которого такое со-

ВСТАВКА 2: ОТСТАВАНИЕ ПОЛИТИКИ РЕГУЛИРОВАНИЯ ОТ ДАННЫХ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ

Хотя в настоящее время вырабатывается консенсус по вопросам влияния ХВНРЭС на человека, не все существующие противоречия удается преодолеть. Одним из таких противоречий является продолжающееся обсуждение вопроса о том, какие дозы ХВНРЭС, даже если они очень малые, могут считаться безопасными. Эта концепцию легче понять в контексте онтогенеза. В жизни человека есть периоды, когда экспозиция естественными гормонами практически отсутствует; а поэтому любая экспозиция, даже микроскопическими количествами гормонально активных веществ, приведет к изменению клеток-мишеней, чувствительными к действию гормонов. По мере того, как специалисты фундаментальной науки и клиницисты-эндокринологи все больше вовлекаются в исследование ХВНРЭС, происходит расширение наших знаний об эффектах низкодозовой экспозиции. Тем не менее, по-прежнему сохраняется разрыв между знаниями, привнесенными эндокринологической наукой, и политикой регулирования. Важно, чтобы решения по регулированию химических веществ основывались на самых современных представлениях о процессах действия гормонов и о том, как ХВНРЭС эти процессы нарушают.

единение является безопасным. «Старая научная парадигма», на которой основывается такой вывод, опирается на индексы канцерогенности/выживаемости, предусматривает тестирование только с применением отдельных химических соединений, игнорирует эффекты смесей и предполагает наличие пороговой дозы, ниже которой негативных последствий не наблюдается (NOAEL). При проведении тестов для определения безопасной пороговой величины применяются различные концентрации одного единственного химического вещества. Токсичность обычно определяется в процессе двухлетних хронических исследований на грызунах (обычно на взрослых особях), когда определяют дозу, при которой половина животных погибает или приобретают целевое заболевание (обычно рак). Определив экспериментально наивысшую дозу, при которой токсичности не наблюдается (конечным исходом – endpoint – также считается развитие рака или недостаточность функции органа). Эту дозу затем делят на произвольно установленный «коэффициент безопасности» – обычно 100. Для недостаточно исследованных химических веществ могут использовать дополнительный 10-кратный коэффициент, что в результате соответствует коэффициенту безопасности в 1000. Таким образом, определение «безопасности» в таких исследованиях основано на экстраполяции результатов по зависимости количества погибших или умирающих животных от дозы, несмотря на то, что при более низких уровнях экспозиции могут проявляться другие, менее явные эффекты воздействия. Без фактического изучения других конечных исходов, которые не столь очевидны как смерть, невозможно установить, не произошло ли изменений в гормональном фоне, и как воздействие может сказаться на предрасположенности к развитию заболевания. Принимая во внимание, что последствия

некоторых эндокринных нарушений могут не проявляться в течение многих недель, месяцев или лет, невозможность подобного токсикологического тестирования давать количественные результаты для скрытых эффектов представляет собой серьезное ограничение этого методологического подхода в оценке риска.

Сомнения в отношении подхода «безопасного порогового уровня экспозиции» начали высказываться с 1980-х годов, когда ученые начали лучше понимать, как эндогенные гормоны работают в организме, как именно синтез и секреция гормонов регулируются нашими эндокринными железами и какие происходят изменения в организме в процессе развития. (Например, существуют периоды жизни, когда в организме человека отсутствуют определенные эндогенные гормоны и ХВНРЭС действуют по механизмам, которые на этом этапе онтогенеза были бы совершенно неактивными. В такие периоды жизни даже очень низкие концентрации экзогенных ХВНРЭС будут превышать уровни присутствующих в организме эндогенных гормонов, которые равны нулю). Новые данные привели к призывам разработать биологически (а не гипотетически) обоснованные модели «доза - эффект», которые могли бы реалистично отражать происходящие в организме процессы реакции на действие гормонов и химических веществ.

Развитие более точных методов оценки риска сдерживалось высокой стоимостью биологических тестов на животных. Тем не менее, первый и наиболее важный эксперимент, доказывающий, что для ХВНРЭС может не существовать безопасной пороговой экспозиции (56), провели уже в 1990-е годы. У красноухих черепах половая дифференцировка (развитие или женской или мужской особи) определяется температурой в течение второго триместра развития, подобно тому, как у человека пол определяется половыми X и Y хромосомами. За исключением этого различия в детерминации половой дифференцировки (половые хромосомы вместо температуры), остальные биологические процессы полового развития у человека и у черепах весьма похожи. Это делает черепах уникальной биомедицинской моделью для половой дифференцировки.

Важно отметить, что у черепах действие температуры можно преодолеть путем воздействия на эмбрион гормонов (57) или ХВНРЭС (56, 58). Чтобы проверить, могут ли низкие дозы гормонов или ХВНРЭС изменить пол черепахи, 2400 черепаших яиц подвергали воздействию ХВНРЭС, действующих аналогично эстрогенам, в течение ключевого периода развития, когда происходит половая дифференцировка (56). Когда на яйца воздействовали эстрогенами или эстроген-подобными ХВНРЭС (ПХБ) при такой температуре, которая обычно приводит к появлению исключительно самцов, все черепахи рождались самками. Более того, когда эти самки подрастали, они оказывались стерильными. С использованием этой модели провели ключевой эксперимент, продемонстрировавший, что крайне низкие дозы гормонов или ХВНРЭС при воздействии в ключевые периоды развития, когда происходит половая дифференцировка, могут навсегда изменить пол (56).

Чтобы понять это, вспомним, что эстроген - это природный гормон, действующий в организме в очень низких концентрациях. Соответственно, любая дополнительная экспозиция синтетическим эстроген-подобным ХВНРЭС может приводить к эффектам на уровнях, по умолчанию превышающих порог вредного воздействия на организм. Для проверки традиционной токсикологической гипотезы о наличии

безопасных уровней экспозиции провели масштабное исследование с применением более чем 2400 яиц (57). Было установлено, что даже самая низкая доза экзогенного эстрадиола увеличивает долю рожденных самок более чем на 10% по сравнению с воздействием температуры (контрольная группа). Наиболее поразительной особенностью этих исследований на черепахах стало то, что были получены первые доказательства возможного отсутствия пороговой дозы, если экзогенное ХВНРЭС действует подобно эндогенному гормону по сходному природному механизму.

Исследования на черепахах имеют важное значение в силу двух причин. Во-первых, они отменили аргументацию, что «отсутствие порогового уровня» определить невозможно, поскольку исследования неопровержимо показали, что порогового уровня на самом деле нет. Во-вторых, биологические процессы онтогенеза черепах можно непосредственно распространить на все другие биологические виды, включая и человека. После этих пионерских работ по черепахам было проведено множество других исследований, показывающих, что даже исключительно низкие дозы ХВНРЭС могут приводить к биологическим изменениям, и - что важно - что эффект воздействия малых доз невозможно прогнозировать на основе эффекта высокодозового воздействия (54).

IV. СМЕСИ ВЕЩЕСТВ

В лабораториях уделяют особое внимание жесткому контролю всех лабораторных условий (температура, влажность и т.д.), чтобы можно было манипулировать параметрами и оценивать искомые результаты. Например, некоторые работы проводят с генетически однородными клеточными культурами, которые растут в аналогичных условиях для всех проб. Экспериментальные работы в лабораториях с животными проводятся в однородных клетках, выстроенных рядами, на генетически однородных особях, в этих клетках специальная подстилка и контролируемая температура, поддерживается режим светового дня, животным дают одинаковую воду и корм. Сущность традиционных токсикологических методов - это применение разовых, точно определенных доз химически чистых соединений, чтобы при всех прочих равных условиях можно было сравнивать группу животных, подвергающихся воздействию химических веществ, с контрольной группой (плацебо).

В то же время, реальный мир мало похож на лабораторию. Все люди являются генетически уникальными (за исключением идентичных близнецов); они живут в очень разной окружающей среде; они мигрируют, меняя свою среду обитания; у каждого человека свои собственные пищевые предпочтения и соответствующая индивидуальная экспозиция через продукты питания и т.д. Каждый человек подвергается воздействию смесей ХВНРЭС на самых разных стадиях развития - т.е. каждый индивидум - это уникальным «экспосом», сумма результатов всех экспозиций. «Новая наука» о ХВНРЭС признает такую реальность, а именно: что реальная экспозиция является хронической; что ХВНРЭС встречаются повсюду и в любой точке планеты; и что происходит биоаккумуляция и биоконцентрация ХВНРЭС в пищевых цепях. Кроме того, за исключением производственной экспозиции на работе, связанной с химикатами, экспозиция чистыми химическими соединениями в окружающей среде - явление редкое. Вместо этого происходит экспозиция смесями соединений, а также продуктами трансформации отдельных соединений.

Соответственно, современная наука должна включать исследования как воздействия отдельных соединений, так и, что более важно, их смесей, чтобы лучше моделировать аддитивные или синергетические эффекты этих соединений в организме. До сих пор сохраняются некоторые противоречия по поводу возможности ХВНРЭС проявлять синергетическое действие. Наиболее горячо обсуждаемый вопрос связан с тем, что многие ХВНРЭС имеют меньшую активность по сравнению с природными гормонами, а если их рассматривать по отдельности, то многие такие вещества могут присутствовать в окружающей среде в концентрациях, считающихся слишком низкими, чтобы вызывать беспокойство. В то же время, в связи с установленным отсутствием так называемой «безопасной дозы», даже эти низкие концентрации все же могут быть биологически активными. Многие дебаты в этой области скорее вызывались старым научным подходом, использующим экстраполяцию эффектов высокодозовой экспозиции на эффекты низкодозовой экспозиции, но не учитывающим ни реальные физиологические эффекты действия гормонов, ни имеющийся в реальной жизни характер экспозиции. Изменившаяся реальность в отношении ХВНРЭС диктует необходимость выработки новой научной парадигмы для оценки риска ХВНРЭС.

5. ЭКСПОЗИЦИЯ ЧЕЛОВЕКА ХВНРЭС

ХВНРЭС - это глобальная и повсеместная проблема. Экспозиция этими веществами происходит в быту, на работе, на фермах - через воздух, которым мы дышим, через пищу, которую мы едим и через воду, которую мы пьем. По имеющимся оценкам, из сотен тысяч производимых химических веществ около 1000 веществ могут обладать свойствами воздействия на эндокринную систему. По данным биомониторинга (определение химических веществ в физиологических жидкостях и тканях организма) почти у 100% людей в организме присутствуют химические вещества («химическая нагрузка»). Помимо хорошо известных ХВНРЭС, существует еще множество возможных ХВНРЭС или химических веществ, которые никогда не изучались.

Экспозиция большинством известных ХВНРЭС относительно высока в местах производства и загрязненной окружающей среды, где промышленные химические вещества проникают в воду и почву; затем они поглощаются микроорганизмами, попадают в водоросли и растения; и далее перемещаются по пищевым цепочкам. Хищники, находящиеся на вершине пищевой цепи, включая человека, имеют самые высокие концентрации этих химических веществ в своих органах и тканях. Особую озабоченность вызывают результаты исследований о том, что некоторые химические вещества переносятся морскими или воздушными течениями в другие регионы мира, находящиеся на достаточно большом удалении от источников первоначального выброса. На самом деле, в некоторых регионах (например, в полярных) никогда не было никакой химической промышленности, тем не менее, и у людей-аборигенов, и у животных в этих регионах обнаруживают значительные уровни некоторых ХВНРЭС. Более того, химическая стойкость некоторых таких веществ, относящихся к стойким органическим загрязнителям (СОЗ), означает, что даже некоторые запрещенные к производству вещества будут сохраняться в окружающей среде еще много лет, если не десятилетий. Некоторые из этих СОЗ, такие как полихлорированные бифенилы (ПХБ), диоксины и ДДТ, относятся к известным ХВНРЭС.

Экспозиция ХВНРЭС может также быть связана с пестицидами, средствами борьбы с водорослями и другими химическими веществами, предназначенными для уничтожения нежелательных организмов и растений. При распылении в быту, обработке сельхозкультур и водоемов эти химические вещества попадают в воздух и осаждаются, поступают в организм человека при вдыхании, через кожу или заглатываются с продуктами питания. Не удивительно, что некоторые из этих веществ относятся к ХВНРЭС. Многие из них, особенно те, которые используются для борьбы с вредителями (например, для уничтожения насекомых или грызунов), специально разрабатывались как нейротоксичные или репродуктивно токсичные вещества. Высокая чувствительность нервной и репродуктивной системы к действию эндогенных гормонов, а также сходство соответствующих физиологических процессов у позвоночных и беспозвоночных видов означает, что химические вещества, предназначенные для нарушения этих функций у одних видов, могут



Экспозиция ХВНРЭС может также быть связана с пестицидами, средствами борьбы с водорослями и другими химическими веществами, предназначенными для уничтожения нежелательных организмов и растений. При распылении в быту, обработке сельскохозяйственных культур и водоемов эти химические вещества попадают в воздух и осаждаются, поступают в организм человека при вдыхании, через кожу или заглатываются с продуктами питания. Не удивительно, что некоторые из этих веществ относятся к ХВНРЭС.

влиять на них и у других видов, включая человека. Широко используемые гербициды, такие как атразин, 2,4-Д и глифосат, так же как и фунгицид винклозолин, считаются ХВНРЭС. Далее более подробно будут описаны два пестицида - ДДТ и хлорпирифос, первый запрещен во многих регионах мира, а второй все еще зарегистрирован в большинстве стран.

Другие пути экспозиции ХВНРЭС включают упаковку для пищевых продуктов и напитков, содержащую химические вещества, которые могут выщелачиваться и проникать в продукты и напитки. Хорошо известным примером является бисфенол А (БФА), и сейчас появляется все больше данных, что заменители БФА также относятся к ХВНРЭС. Расходные материалы для внутривенного вливания и другие трубки медицинских приборов содержат некоторые классы известных ХВНРЭС (такие как фталаты), и в них происходит непосредственный контакт между этими химическими веществами и кровью.

ВСТАВКА 3: ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ДДТ

- Снижение способности к деторождению
- Врожденные урогенитальные пороки (у мужчин)
- Нарушение грудного вскармливания
- Диабет 2-го типа
- Рак

В следующих разделах приводятся примеры часто используемых ХВНРЭС из трех категорий путей поступления в организм человека: пестициды (ДДТ, хлорпирифос), потребительские товары (товары для детей - неорганический свинец; электротехника - бромированные средства огнезащиты), и упаковка для продуктов питания (БФА). Это всего лишь несколько из множества известных источников ХВНРЭС (см. таблицы 2 и 3). Другие категории включают средства личной гигиены (фталааты, триклозан, ртуть, алкилфенол-полиэтоксилаты), текстиль и одежду (перфторированные соединения), строительные материалы (широкомасштабное применение бромированных средств огнезащиты и других химических веществ в изоляционных материалах) и т.д.

А) ПЕСТИЦИДЫ

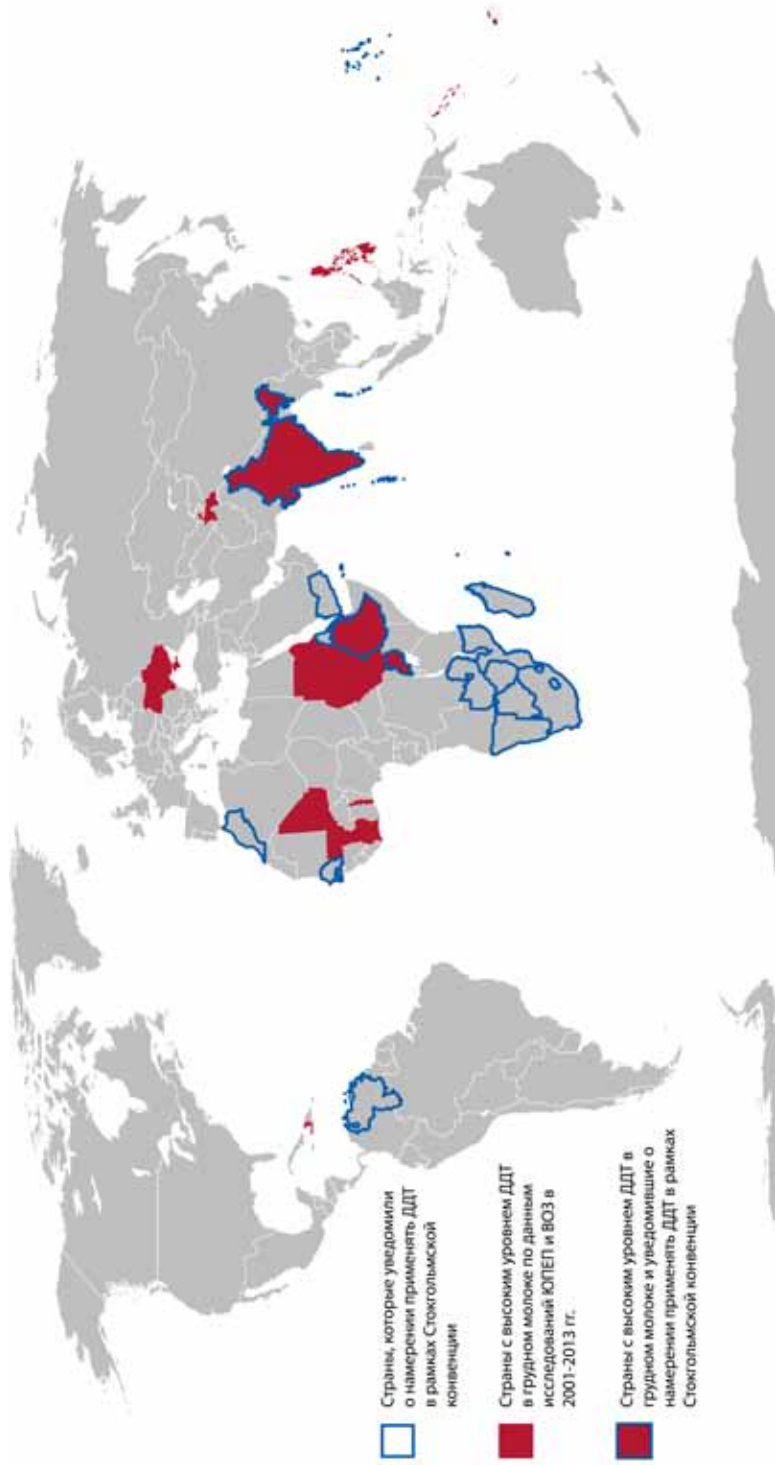
1. ДДТ

Где применяется

ДДТ - это хлорорганический инсектицид, который интенсивно применялся во всем мире в 1940-х, 1950-х и 1960-х годах. Его применяли для борьбы с насекомыми в коммерческом и частном растениеводстве и животноводстве, в быту, в садах, общественных местах и в учреждениях. Из-за токсичности ДДТ для диких видов и химической стойкости в 1970-е годы многие страны запретили его применение. Несмотря на это, ДДТ по-прежнему активно применяется, особенно в Индии и в Африке, для борьбы с насекомыми - переносчиками заболеваний человека, таких как малярия, лейшманиоз, лихорадка денге и болезнь Шагаса.

Стокгольмская конвенция о стойких органических загрязнителях (СОЗ), которую приняли в 2001 г. и сейчас уже ратифицировали 179 стран, была направлена на ограничение глобального применения ДДТ для борьбы с переносчиками заболеваний в соответствии с указаниями ВОЗ для опрыскивания с последствием в помещениях вплоть до появления доступных жизнеспособных альтернатив. Хотя целью было сократить, а в конечном итоге прекратить все виды применения ДДТ, глобальное применение существенно не изменилось после вступления Стокголь-

РИСУНОК 2 УРОВНИ ДДТ В ГРУДНОМ МОЛОКЕ



Данные отражают результаты исследований за период 2001–2013 гг. и текущую информацию из реестра ДДТ Стокгольмской конвенции

мской конвенции в силу (59). Более того, несмотря на ограничение применения ДДТ только борьбой с переносчиками заболеваний, данные мониторинга указывают, что до сих пор может происходить незаконное сельскохозяйственное применение в таких странах как Индия, Эфиопия и Гана (60-63).

По состоянию на декабрь 2013 г., к странам, которые уведомили о своих намерениях использовать ДДТ в соответствии со Стокгольмской конвенцией, относились: Ботсвана, Эритрея, Эфиопия, Индия, Мадагаскар, Маршалловы острова, Маврикий, Марокко, Мозамбик, Намибия, Сенегал, ЮАР, Свазиленд, Уганда, Венесуэла, Йемен и Замбия*. Мьянма отозвала свое уведомление о применении ДДТ, а Китай уведомил о прекращении производства и применения†. Эфиопия, Индия и Намибия уведомили о фактическом или предполагаемом производстве ДДТ‡.

Где происходит экспозиция человека, данные по экспозиции и в чем заключается риск экспозиции

Люди, которые живут и работают на территориях, где ДДТ применяется для борьбы с малярией, подвергаются экспозиции ДДТ и его метаболитом ДДЕ (их вместе объединяют под названием ДДТ) в своих домах и на рабочих местах. Например, у взрослых граждан ЮАР, проживающих в обработанных ДДТ домах, средние уровни ДДТ в крови лишь немного ниже 100 мкг/г липидов сыворотки, по сравнению с 10 мкг ДДТ/г у людей, проживающих в близлежащих населенных пунктах, где опрыскивание ДДТ не проводилось (64, 65).

Большинство людей во всем мире до сих пор подвергаются экспозиции ДДТ через продукты питания. ДДТ накапливается в животных жирах, так что к продуктам питания, которые часто содержат наиболее высокие уровни ДДТ, относятся мясо, рыба, птица, яйца, сыр, масло и молоко. ДДТ остается широко распространенным загрязнителем продуктов питания, и его уровни могут быть довольно значительными в местах, где продолжается производство и применение ДДТ, а также в местах, где его производили ранее (66). Поскольку у ДДЕ более высокий период полураспада в окружающей среде чем у ДДТ, то его могут обнаруживать даже когда более короткоживущий ДДТ не обнаруживается (67). Позитивный эффект для здоровья населения от запрета применения ДДТ подтверждается тем, что средние концентрации ДДЕ в крови жителей стран, где ДДТ был давно запрещен, составляют < 1 мкг/г липидов сыворотки, тогда как уровни ДДЕ в крови людей, проживающих в домах, где опрыскивание ДДТ до сих пор применяется, достигает 215 мкг/г липидов сыворотки (67).

Содержание ДДТ в организме детей всегда выше, чем у взрослых, проживающих в тех же местах, независимо от того, проживают ли они на территориях, где ДДТ активно применяют (61), или же в странах, где ДДТ был давно запрещен (67).

* Stockholm Convention ,DDT Register Pursuant to Paragraph 1 of Part II of Annex B of the Stockholm Convention: <http://chm.pops.int/Implementation/Exemptions/AcceptablePurposesDDT/tabid/456/Default.aspx>

† Stockholm Convention, Withdrawal from the DDT Register <http://chm.pops.int/Implementation/Exemptions/AcceptablePurposesDDT/DDTRegisterWithdrawnnotifications/tabid/2684/Default.aspx>

‡ Stockholm Convention, DDT Register. See link to Annex B above.

Экспозиция ДДТ может начинаться уже в период внутриутробного развития (передача через плаценту) или с грудным молоком (68). Как показывают данные исследований Программы ООН по окружающей среде и Всемирной организации здравоохранения за 2001- 2013 гг., высокие уровни ДДТ в грудном молоке были зафиксированы в таких странах как Эфиопия (2013), Таджикистан (2009), Соломоновы острова (2011), Индия (2009), Гаити (2005), острова Тихого океана (2011), Гонконг (2002), Маврикий (2009), Мали (2009), Молдова (2009), Того (2010), Уганда (2009), Фиджи (2002), Судан (2006), Филиппины (2002), Украина (2001), Джибути (2011), Кот д'Ивуар (2010) и в других (страны перечисляются в порядке уровней ДДТ - см. Рис. 2). В то же время, грудное вскармливание играет важную полезную роль для здоровья детей, включая сокращение риска инфекционных заболеваний, синдрома внезапной детской смерти и ожирения в детском возрасте (69). ВОЗ рекомендует женщинам кормить детей грудью по крайней мере в течение первых двух лет жизни.

В организме людей пожилого возраста обычно наблюдаются также более высокие уровни ДДТ, поскольку ДДТ накапливается в течение всей жизни, да и в силу того, что уровни экспозиции в прошлом во многих странах были гораздо выше, чем сейчас. На самом деле, возраст часто является наиболее значимым фактором, определяющим уровни ДДТ в организме (70). Например, среди населения, проживающего неподалеку от старого завода по производству ДДТ, средний уровень ДДТ для взрослых составил 159 нг/мл сыворотки крови, тогда как для лиц старше 70 лет средний уровень составлял 350 нг/мл (66). Это повышает вероятность того, что пожилые люди, у которых также имеется и более тяжелый фон хронических заболеваний, могут обладать более высокой чувствительностью к накопившемуся в организме ДДТ, чем более молодые люди. и это следует учитывать при работе с населением, подверженным воздействию ДДТ.

Стойкость ранее произведенного и примененного ДДТ наряду с глобальной миграцией населения вносят свой вклад в высокие уровни ДДТ в организме человека даже в тех странах, где ДДТ был давно запрещен. Для того, чтобы концентрация ДДТ в организме человека сократилась вдвое, требуется от четырех до 10 лет (так называемый "период полувыведения" (71)). Следовательно, хотя мониторинговые исследования и установили, что запрет ДДТ привел к сокращению экспозиции населения, уровни ДДТ в организме человека могут оставаться высокими еще много лет (67). Например, более чем через 30 лет после запрета ДДТ в Соединенных Штатах и ко времени постепенного отказа от применения ДДТ и его запрета в Мексике, у сельскохозяйственных рабочих, мигрирующих из Мексики, обнаружались более высокие уровни ДДТ, чем обычно наблюдаемые в США. Кроме того, у американского населения, проживающего на расстоянии 10 км от предприятия, которое ранее производило ДДТ, наблюдались значительно более высокие уровни ДДТ в организме по сравнению с общим населением страны (66). Таким образом, даже в тех странах, где ДДТ более не применяется, следует учитывать возможность более высоких экспозиций ДДТ для отдельных групп населения, таких как мигранты или жители населенных пунктов, расположенных около объектов, где ранее производили ДДТ.

Повышенная экспозиция ДДТ и ДДЕ наблюдается в приполярных странах, поскольку эти химические вещества относительно летучие и подвергаются переносу

на большие расстояния - т.е. они попадают в атмосферу в более теплых регионах и выпадают на поверхность земли в более холодных. ДДТ по этому пути переноса затем накапливается в животных и подвергается биоаккумуляции в пищевых цепях. В действительности, уровень поступления ДДТ для инуитов приближается к уровню поступления для жителей стран, проживающих в регионах, где ДДТ применяют для борьбы с малярией (72).

По некоторым данным прогнозируемого изменения климата предсказывается, что экспозиция ДДТ в ближайшие десятилетия будет расти, хотя эти процессы довольно сложные. Предполагается, что изменение климата приведет к повышению заболеваемости малярией, что потенциально может привести к повышению спроса на ДДТ и к расширению его применения (73). На долю тающих ледников приходится 46% ДДТ, поступающего на Канадский архипелаг и более 60% поступления ДДТ в субальпийские озера Канады; дополнительными источниками выделения ДДТ являются тающие морские льды и вечная мерзлота (74, 75). Изменение климата также усиливает выделение СО₂ из воды и почв в атмосферу, а более высокие скорости ветра приведут к усилению воздушного переноса, так что выпадения в Арктике, видимо, снова усилятся. Поскольку ДДТ накапливается на вершине пищевой цепи до уровней в тысячи раз выше чем в ее нижней части и в сотни тысяч раз выше чем в воде, то вполне вероятно, что выделение ДДТ из тающих ледников приведет к повышению концентраций ДДТ в организме людей, которые находятся на вершине арктической пищевой цепи. Кроме того, было установлено, что ХВНРЭС влияют на действие гормонов щитовидной железы, а поскольку она выполняет определенную роль в поддержании температуры тела, то это может повлиять на способность дикой арктической фауны приспосабливаться к изменению климата (76).

Научное обоснование отнесения ДДТ к ХВНРЭС

ДДТ был одним из первых признанных ХВНРЭС из-за широкого диапазона воздействий на репродуктивную и гормональную системы. Его использовали без ограничений в качестве пестицида в течение многих десятилетий, пока Рэчел Карсон не привлекла внимание к его опустошительному воздействию на целые экосистемы в своей знаковой книге *Безмолвная весна*. Исследования на лабораторных животных и данные, полученные на человеке, последовательно указывают на связи между ДДТ и негативными последствиями для здоровья, что делает ДДТ одним из наиболее широко признанных классов ХВНРЭС. В экспериментах на животных и на клеточных культурах было показано, что ДДТ влияет на действие гормонов щитовидной железы, эстрогенов, андрогенов, ренин-ангиотензиновой системы, инсулина и на нейроэндокринную систему. Перечисленные системы вовлечены в нормальное функционирование репродуктивных, сердечно-сосудистых и метаболических процессов. Некоторые эффекты ДДТ связаны с его эстрогенподобным действием, но ДДТ также влияет и на действие андрогенов (тестостерона) в организме человека (77). У млекопитающих (включая человека), женские половые железы (яичники) у мужские половые железы (яички) вырабатывают и эстрогены, и андрогены, хотя и в различных количествах. У женщин вырабатывается больше эстрогенов и меньше андрогенов, а у мужчин - больше андрогенов и меньше эстрогенов. Нарушая нормальное действие самих половых гормонов и вызывая изменения в соотношениях половых гормонов, ДДТ вызывает множество репродуктивных проблем. Много-

численные исследования указывают, что высокие уровни экспозиции ДДТ снижают плодовитость у самцов, а возможно и у самок, в том числе и у человека (67). Например, у мужчин, проживающих в домах, где применяется опрыскивание ДДТ, наблюдается снижение качества спермы (64), что может привести к снижению фертильности. Имеются также некоторые данные, указывающие, что экспозиция ДДТ приводит к сокращению периода лактации (67). Краткая сводка по этим и другим воздействиям ДДТ на здоровье человека приводится во Вставке 3.

Подобно другим ХВНРЭС, последствия воздействия ДДТ проявляются наиболее сильно в ситуациях, когда экспозиция ДДТ происходит в период внутриутробного развития или в детском возрасте. Воздействие ДДТ на девочек в ранние периоды жизни, когда молочная железа еще полностью не сформировалась, связывают с повышением риска развития впоследствии рака молочной железы (78). Несколько эпидемиологических исследований показывают, что ДДТ повышает риск врожденных пороков мочеполовой системы, таких как крипторхизм (неопущение яичек). В исследованиях на крысах также показано, что экспозиция плода ДДТ вызывает аномалии репродуктивной системы у самцов (67). Доказательства того, что экспозиция ДДТ в раннем возрасте может способствовать раннему половому развитию (менархе) у девочек, вместе с результатами исследований взрослых женщин, указывающими, что экспозиция ДДТ связана с удлинением менструального цикла и более ранним наступлением менопаузы, позволяют предполагать, что ДДТ может нарушать менструальный цикл в течение всей жизни (67). В недавнем исследовании на крысах было показано, что воздействие высоких доз ДДТ на крыс приводит к росту ожирения через поколение (79). Хотя такие дозы были гораздо выше встречающегося уровня экспозиции у людей, эти данные определенно привлекают внимание к потенциальному эффекту, который может оказывать широкомасштабное применение ДДТ в середине прошлого века на нынешнюю всемирную эпидемию ожирения.

Негативное воздействие на эндокринную систему: сахарный диабет 2-го типа (СД2)

Многочисленные эпидемиологические исследования показали сильную позитивную связь между ДДЕ (метаболит ДДТ) и риском СД2 (80). Эти исследования проводились как в странах, которые запретили применение ДДТ уже много десятилетий тому назад, так и на территориях с более высокими уровнями загрязнения ДДТ. Эпидемия диабета продолжает распространяться катастрофическими темпами в тех странах, где ДДТ по-прежнему применяется, таких как ЮАР и Индия (81-83). Эти задокументированные связи в исследованиях на человеке подтверждаются исследованиями, которые показывают, что как низкодозовая пренатальная экспозиция ДДТ, так и высокодозовая экспозиция для взрослых грызунов приводит к появлению симптомов СД2 впоследствии (84-86). Фактически экспериментальные исследования показали, что ДДТ приводит к повышению уровня глюкозы в крови (характерный симптом диабета), отчасти за счет повышения активности ферментов, которые способствуют образованию глюкозы (85). В нормальных условиях, повышение уровня глюкозы заставляет поджелудочную железу вырабатывать инсулин, который, в свою очередь, приводит к снижению уровня глюкозы. Мыши, которые подвергаются воздействию ДДТ, становятся инсулин-резистентными - а

это основная особенность СД2, поскольку экспозиция ДДТ подавляет нормальную способность поджелудочной железы выделять инсулин в ответ на высокий уровень глюкозы (84).

ii. Хлорпирифос

Где используется

Фосфорорганические пестициды (ФОП) относятся к наиболее часто используемым инсектицидам в мире, а хлорпирифос - это типичный ФОП. Он используется для борьбы с такими бытовыми вредителями как тараканы, мухи, термиты, огненные муравьи, комары и вши. Хлорпирифос применяется в сельском хозяйстве для борьбы с вредителями хлопка, зерновых, семечковых, орехов, фруктов, винограда и овощей. Он также используется в лесном хозяйстве, в инкубаторах, на пищевых предприятиях, на площадках для гольфа и в системах водоснабжения для борьбы с личинками насекомых, особенно комаров. Он находит и множество других применений, таких как пропитка мешков для покрытия созревающих бананов на плантациях, в ушных бирках для скота и в красках. Он крайне токсичен для некоторых полезных для сельского хозяйства насекомых, таких как земляные черви и пчелы.

Где происходит экспозиция человека, данные по экспозиции и в чем заключается риск экспозиции

По сравнению с другими фосфорорганическими пестицидами хлорпирифос быстрее разлагается в окружающей среде. Тем не менее, при определенных обстоятельствах он может быть стойким, отвечая критериям стойкости Стокгольмской конвенции [см. например (87-91)]. Его регулярное применение в сельском хозяйстве и в садоводстве может привести к накоплению в почве, воде, продуктах питания и в воздухе (92). После применения в бытовых условиях хлорпирифос обнаруживается в напольных покрытиях, мебели, игрушках, пыли и в воздухе (93). При изучении городских помещений было установлено, что хлорпирифос склонен к адсорбции на впитывающих и мягких поверхностях и может сохраняться там до двух недель после применения, в том числе и на участках, которые непосредственному опрыскиванию не подвергались (93). Кроме того, во всех пробах воздуха в помещениях и в пыли, которые собирали в ходе исследования в домах и в детских учреждениях в Соединенных Штатах, был обнаружен хлорпирифос, хотя в большинстве из них пестициды не применялись как минимум в течение недели (94). В одном исследовании было установлено, что хлорпирифос по-прежнему обнаруживается в воздухе помещений в домах, где его применяли для борьбы с термитами за восемь лет до этого (95).

Имеются подтверждения, что хлорпирифос может накапливаться в некоторых пищевых цепях и его обнаруживали в арктической рыбе в результате глобального переноса (87, 96-98). Остаточные количества хлорпирифоса часто обнаруживают в овощах, фруктах, рисе и в продуктах из злаков во многих странах. Его также находят в рыбе, молочных продуктах, в питьевой воде и даже в безалкогольных напитках в некоторых странах. В ходе исследования содержания хлорпирифоса в пастеризованном молоке из Мексики было установлено, что в 8% проб молока его



Имеются подтверждения, что хлорпирифос может накапливаться в некоторых пищевых цепях и его обнаруживали в арктической рыбе в результате глобального переноса.

содержание превышало предельный норматив - это значительная величина, если учесть, как много молока потребляют семьи с детьми (99).

Биомониторинг/исследования по определению «химической нагрузки» (данные по экспозиции)

Хлорпирифос довольно быстро выводится из организма человека (периоды полувыведения из крови и из жировой ткани составляют примерно 24 и 60 часов, соответственно). Вместо накопления в организме, хлорпирифос превращается в метаболиты, которые также могут причинять вред. Хлорпирифос и его метаболиты обнаруживали в моче, материнской и пуповинной крови, в меконии (выделения кишечника) новорожденных, грудном молоке, в выделениях из шейки матки, в сперме и в волосах младенцев (100-105).

Экспозиция хлорпирифосом происходит вследствие его сельскохозяйственного и бытового применения, применения для скота и домашних животных, и через остаточные концентрации в продуктах питания и в воде. Это может происходить из-за вдыхания воздуха и пыли в автомобилях, домах, детских учреждениях и в других помещениях, где его применяют. В ходе обследования школьников в Чили было установлено, что у 80% из них в моче обнаруживаются метаболиты хлорпирифоса; это было связано с потреблением овощей и фруктов (106).

ФОП в организме обнаруживаются практически у всех обследованных сельскохозяйственных рабочих, в том числе и в тех странах, где применение ФОП снижается (107). В одном биомониторинговом исследовании, которое проводили в Египте среди сельскохозяйственных рабочих, работающих главным образом с хлорпирифосом, было установлено, что уровни экспозиции ФОП зависели от степени контакта с ФОП при выполнении ими своих рабочих обязанностей (107). Повышенный уровень метаболитов хлорпирифоса были обнаружены в моче взрослых и детей, работающих на банановых плантациях и в малых фермерских хозяйствах в Никарагуа (108).

Предполагается, что основным путем экспозиции хлорпирифосом для большинства случаев производственной экспозиции является всасывание через кожу. В то же время, определение уровней хлорпирифоса в атмосферном воздухе, которым дышат фермеры в Тамбон Банг Риенг (Таиланд), показало, что эти концентрации достигали до 0,61 мг/м³, что более чем вдвое превышает допустимое суточное потребление для всех путей экспозиции (109).

Применение хлорпирифоса в быту является основным источником экспозиции для людей, которые не заняты в сельском хозяйстве и для детей. В одном исследовании в Соединенных Штатах было установлено, что суточная экспозиция хлорпирифосом через продукты питания составляет 140 мкг, тогда как суточная экспозиция хлорпирифосом в воздухе превышает эту величину в 27 раз (93). Дети подвергаются дополнительному риску экспозиции хлорпирифосом в воздухе, поскольку после обработки помещений хлорпирифосом его концентрации обычно выше в местах, находящихся ближе к полу, и воздухом на этом уровне как раз дышат дети, а не взрослые (92). И действительно, у младенцев в США, проживающих в домах, где

проводили обработку хлорпирифосом, уровень поглощенного хлорпирифоса составлял примерно 2,7 мг/кг (92), а для детей уровни метаболитов хлорпирифоса в моче составляли примерно 120 нг метаболитов/кг веса тела в день (94). Это заметно выше уровней метаболитов хлорпирифоса в моче для беременных женщин в США и в Мексике (средние уровни составляли 1,4 и 1,8 нг/мл, соответственно) (110).

Научное обоснование отнесения хлорпирифоса к ХВНРЭС

Нейротоксичность в период развития - это основной негативный эффект хлорпирифоса для здоровья, который наблюдается в экспериментальных исследованиях и в наблюдательных исследованиях на человеке. По меньшей мере, частично эти эффекты вызваны при участии холинэстеразной и эндоканабиноидной систем (111). Передача сигналов в нервных клетках происходит с участием нейромедиатора ацетилхолина, за метаболизм которого отвечает фермент холинэстераза. Эндоканабиноидные механизмы также играют важную роль в функционировании нервной системы. Именно поэтому хлорпирифос оказывает наиболее значительное воздействие на головной мозг. В исследованиях на грызунах было установлено, что экспозиция хлорпирифосом в процессе развития на уровнях, которые обычно наблюдаются у человека, приводит к гиперактивности и к снижению обучаемости, причем последнее связывают с изменениями в уровне гормонов щитовидной железы (112, 113). Эксперименты на грызунах предполагают дополнительный механизм воздействия на эндокринную систему, связанный с изменением массы и структуры надпочечников.

Холинергические симптомы, например, обильное слюноотделение, мочеиспускание, понос, желудочно-кишечное расстройство и рвота, которые вызываются поражением нервной системы, наблюдаются при остром отравлении хлорпирифосом у взрослых, а поражение нервной системы наблюдается и через несколько недель. У взрослых сельскохозяйственных рабочих, которые применяют смеси ФОП, а также у рабочих с умеренным уровнем экспозиции ФОП (включая хлорпирифос), также наблюдаются проявления нейротоксичности, такие как нарушение функционирования периферической нервной системы (114). В двух исследованиях населения США, которые подвергались экспозиции смесями пестицидов, была установлена связь между хлорпирифосом и болезнью Паркинсона (115, 116). Хотя и трудно найти исследования на человеке, в которых бы изучали нейротоксичное воздействие хлорпирифоса отдельно от других пестицидов, в одном исследовании лиц, применяющих хлорпирифос, было установлено, что они показывают худшие результаты в неврологических тестах по сравнению с людьми с гораздо более низкими уровнями экспозиции хлорпирифосом (117). Они также жаловались на проблемы с памятью, усталость и снижение мышечной силы (117).

Как представляется, уязвимость в ранние периоды развития является важным фактором риска нейротоксического эффекта, связанного с воздействием хлорпирифоса на человека. И действительно, большинство научных экспертов в экспертной группе по токсичности хлорпирифоса согласились с тем, что хлорпирифос следует запретить для бытового применения в связи с его негативным воздействием на развитие нервной системы (92). Например, экспозицию хлорпирифосом в период внутриутробного развития и в детском возрасте связывают с синдромом дефицита

внимания с гиперактивностью, с нарушением развития мыслительных и двигательных навыков у детей младшего возраста (92, 110). Обширные исследования на животных также подтверждают значительную роль хлорпирифоса в нейротоксичном воздействии в ранний период развития* (118).

Новые экспериментальные данные указывают, что экспозиция хлорпирифосом в процессе развития также изменяет регулирование липидного и углеводного обмена. У развивающихся крыс, которых подвергали воздействию уровней хлорпирифоса, сравнимых с обычными уровнями экспозиции человека, во взрослом возрасте наблюдались повышенные уровни холестерина, триглицеридов и инсулина (119). Эти результаты повышают вероятность того, что у подверженных экспозиции хлорпирифосом людей может наблюдаться повышенный риск СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний. К настоящему времени, это предположение еще не подтверждено в эпидемиологических исследованиях.

Негативное воздействие на эндокринную систему: нарушение функционирования щитовидной железы

В большинстве исследований по хлорпирифосу основное внимание уделяется его токсичности для нервной системы, но уже появляются сообщения о его воздействии на тиреоидную систему, предполагая, что хлорпирифос может быть одним из факторов риска для гипотиреоза. В одном из исследований обнаружена связь метаболита хлорпирифоса со снижением уровня ТТГ и повышением уровня Т4 у мужчин (120), в другом же исследовании обнаружен обратный эффект на уровень гормонов щитовидной железы (120). Экспериментальные исследования на животных также указывают на то, что экспозиция хлорпирифосом в процессе развития влияет на тиреоидную систему (121). В экспериментах на крысах было установлено,



ВСТАВКА 4: ФТАЛАТЫ

Фталаты - это класс пластификаторов, которые применяются для снижения жесткости поливинилхлорида (ПВХ), для добавления отдушек в продукты или для повышения гибкости пластмасс. Фталаты подразделяют на низкомолекулярные (3-6 атомов углерода в боковой цепи) и высокомолекулярные (> 6 атомов углерода в боковой цепи), причем именно низкомолекулярные фталаты считаются наиболее опасными для здоровья. Фталаты действуют, нарушая выработку андрогенов (тестостерона). Поскольку андрогены необходимы для развития мужского организма, включая развитие гениталий, считается, что мальчики наиболее уязвимы к воздействию фталатов. В то же время, андрогены также играют важную роль и для женского организма, что делает фталаты опасными для здоровья человека независимо от пола. Ограничения для применения некоторых конгенов фталатов в детских игрушках ввели в ЕС в 1999 г., а в США - в 2008 г.

Фталаты обнаруживаются в:

- Шампунях, лосьонах, лаке для ногтей и в других средствах личной гигиены;
- Косметике;
- Товарах для детей, включая лосьоны, шампуни, присыпки и прорезыватели для зубов;
- Игрушках;
- Ароматизированных продуктах, таких как свечи, моющие средства и освежители воздуха;
- Автомобилях (именно фталатами обусловлен запах “нового автомобиля”);
- Медицинском оборудовании, включая трубки, емкости для крови и пластик в отделениях интенсивной терапии новорожденных;
- Строительных материалах, включая виниловые покрытия для пола, обои, краски, клеи и адгезивные составы;
- Кишечнорастворимые покрытия для капсул лекарственных препаратов;
- Продуктах для рисования и художественного творчества, включая краски, глину, воск и чернила.

Экспозиция фталатами связана с:

- Пороками развития половых органов у мальчиков;
- Снижением концентрации сперматозоидов;
- Снижением “мужского” игрового поведения у мальчиков;
- Эндометриозом;
- Нарушением обмена веществ, включая ожирение.

что пренатальная экспозиция хлорпирифосом в очень низких дозах (ниже уровня, вызывающего холинергическую токсичность или поведенческие изменения) приводит к снижению уровня тироксина в головном мозге у крыс в раннем и взрослом возрасте (121). Это соответствует результатам нескольких исследований на мышцах, в которых было показано, что экспозиция хлорпирифосом в процессе развития также приводит к снижению уровня гормонов щитовидной железы в крови у самцов и самок мышей (122, 123). Сообщали и о других механизмах воздействия хлорпирифоса, включая нейроэндокринные, эстрогенные и андрогенные эффекты.

В) ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА В ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРОДУКТАХ

ХВНРЭС обнаруживают во многих распространенных потребительских продуктах, бытовых товарах и средствах личной гигиены, которые контактируют с нашим телом или окружают нас на работе и дома. Например, товары для детей, электроника, упаковка для продуктов питания, средства личной гигиены, текстиль/одежда и строительные материалы, во всем мире окружают нас в нашей повседневной жизни (www.ipen.org/site/toxics-products-overview).

У потребителей почти не остается, или даже не существует выбора в вопросе о том, подвергаться ли экспозиции химическими веществами в этих товарах, поскольку производители обычно не полностью раскрывают информацию о содержании химических веществ. Некоторые из этих веществ выделяются в воздух и остаются внутри помещений, особенно в зданиях с плохой вентиляцией. Из воздуха химические вещества могут осаждаться на пыли и на коврах. Это вызывает серьезную озабоченность в связи с тем, что младенцы и дети часто берут в рот предметы с пола или едят упавшую на пол пищу. Средства личной гигиены наносятся на кожу, а в состав зубных паст или антисептического мыла также входят химические вещества, в результате чего ХВНРЭС абсорбируются кожей или даже попадают в желудок в небольших количествах.

В этом разделе мы сосредоточимся на двух распространенных классах товаров: на товарах для детей и на электронике. Для каждого класса мы отобрали по одному примеру: тяжелые металлы, в частности, свинец, в случае товаров для детей; и бромированные средства огнезащиты (антипирены, БАП) в случае электроники. Свинец - это общепризнанный токсикант, и экспозицию детей свинцом обоснованно связывают с неврологическими и когнитивными нарушениями, а в низких дозах свинец может действовать как ХВНРЭС. БАП содержатся в самых разнообразных предметах, с которыми тесно контактирует человек, включая компьютеры и другую электронику, ткани и одежду. Существует много других химических соединений в рассматриваемых товарах, к примеру, кадмий и фталаты (см. Вставку 4)- в товарах для детей, но их рассмотрение выходит за рамки данного руководства.

і. Товары для детей - неорганический свинец

Где используется

Свинец - это естественный элемент, содержащийся в земной коре, а его широкая распространенность в окружающей среде является преимущественно результатом деятельности человека. Основные источники загрязнения свинцом окружающей среды включают добычу, выплавку, очистку и нелегальную утилизацию свинца; применение этилированного бензина; производство и применение свинцово-кислотных аккумуляторных батарей и красок; изготовление ювелирных изделий, пайку, производство керамики и свинцового стекла в кустарных мастерских; отходы электроники; и применение в водопроводных трубах и припоях. Источники экспозиции свинцом по-прежнему остаются весьма значительные, особенно в развивающихся странах и в странах с переходной экономикой (124). Как показывает опыт развитых стран, сокращение применения этилированного бензина, снижение применения свинца в красках, в сантехнической продукции и в припоях, могут привести к значительному снижению уровня свинца в крови населения.

Где происходит экспозиция человека, данные по экспозиции и в чем заключается риск экспозиции

Свинец может попадать в организм человека с загрязненными продуктами питания, водой и бытовой пылью, а также при вдыхании загрязненного свинцом воздуха. Табакокурение также может привести к повышению экспозиции свинцом. Другие важные источники свинца включают изготовление керамики со свинец-содержащей глазурью, некоторые средства традиционной медицины и косметику (например, карандаши для подводки бровей). Уровень свинца в крови отражают

ВСТАВКА 5: СВИНЕЦ В ТОВАРАХ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Во многих странах важным путем попадания химических веществ и металлов в организм человека являются потребительские продукты, особенно товары, предназначенные для детей. Более 100 из 569 (18%) товаров для детей, которые анализировались IPEN (2012) в Армении, Беларуси, Казахстане, Кыргызстане, России и Украине, содержали концентрации свинца, которые превышали установленные местными нормативами предельно допустимые уровни для почвы. На Филиппинах, 15% из 435 детских товаров, проанализированных IPEN в 2011 г., содержали свинец на уровне или выше предельно допустимого содержания по нормативам США. Аналогичные определения, проведенные IPEN для 500 детских товаров в пяти городах Китая в 2011 г., выявили, что 48 товаров (10%) содержат свинец на уровне (или выше) нормативно установленного предела для Китая, а в 82 продуктах (16%) уровни свинца превышали предельно допустимый показатель в 90 ppm, установленный в США и Канаде для свинца в красках (<http://www.ipen.org/site/toxics-products-overview>).

текущую экспозицию, тогда как уровень свинца в костях может лучше отражать долгосрочную экспозицию, поскольку свинец со временем накапливается в костях, где его доля в общем содержании свинца в организме составляет 90-95% для взрослых и 80-95% для детей (125). Более всего свинец распространен в развивающихся регионах, особенно в тех странах, где все еще используют этилированный бензин. К другим группам населения, которые могут сталкиваться с повышенным риском, относятся дети из малообеспеченных семей, проживающие в изношенном жилье, население районов 'горячих точек' (таких как определенные промышленные предприятия), и рабочие, подвергающиеся профессиональной экспозиции (126). Экспозиция и риски могут также зависеть от жизненного периода; особому риску токсичного воздействия свинца подвергаются беременные женщины и дети младшего возраста. У женщин, которые ранее подвергались экспозиции свинцом, накопившийся в костях свинец выходит из депо в период беременности и кормления грудью, а это вызывает серьезную озабоченность, поскольку свинец в материнской крови или грудном молоке может оказывать негативное воздействие на плод или на новорожденного (127). Дети младшего возраста представляют еще одну уязвимую группу населения (Вставка 5), поскольку у детей: 1) проникновение свинца на килограмм веса тела выше, 2) может заглатываться больше пыли; 3) выше уровень всасывания свинца в желудочно-кишечном тракте, 4) гематоэнцефалический барьер недостаточно развит и 5) неврологические эффекты наблюдаются при более низких уровнях экспозиции чем у взрослых (124).

Научное обоснование отнесения свинца к ХВНРЭС

Свинец - это токсичное вещество, поражающее многие системы в организме человека, включая нервную, кровеносную, пищеварительную, сердечно-сосудистую и почечную. По имеющимся оценкам, на долю экспозиции свинцом приходится 0,6% всей глобальной заболеваемости в связи с его негативным воздействием на умственное развитие детей и влиянием на повышение давления у взрослых (128). Хроническая низкодозовая экспозиция свинцом также оказывает негативное воздействие на детей и взрослых, и для таких эффектов не было установлено порогового уровня содержания свинца в крови (127).

Хотя большая часть известных негативных свойств свинца связана с его характеристиками как тяжелого металла, свинец также относится и к группе ХВНРЭС. Это известный репродуктивный токсикант (129), который может воздействовать на эндокринную систему (130). Свинец обладает способностью активировать эстрогенные рецепторы и инициировать транскрипцию генов, которые активируются эстрогенами; соответствующие изменения, подобно действию эстрогенов, наблюдали при воздействии свинцом в исследованиях на лабораторных животных. Исследования на животных, эксперименты *in vitro* и эпидемиологические исследования подтверждают негативное воздействие экспозиции свинцом на женскую репродуктивную функцию. У человека свинец нарушает гормональный баланс половых гормонов у девочек в период полового созревания (131) и у здоровых женщин перед менопаузой (132).

Негативное воздействие на эндокринную систему: женское репродуктивное здоровье

Эпидемиологические исследования указывают на связь между экспозицией свинцом и воздействием на женское репродуктивное здоровье в течение всей жизни (133). В большинстве из этих исследований изучали последствия низкодозовой хронической экспозиции у женщин в США. В двух поперечных исследованиях было показано, что низкодозовая экспозиция свинцом связана с задержкой появления ключевых индикаторов полового развития, таких как менархе (первое менструальное кровотечение), развитие молочных желез и оволосение лобка (134, 135). В одном из недавних исследований обнаружили связь между низкодозовой кумулятивной экспозицией свинца (определяемой по уровню свинца в костях) с ранней менопаузой в группе 434 женщин (136). Аналогичные результаты были получены и в двух других исследованиях, в которых также изучали связь между экспозицией свинцом и возрастом наступления менопаузы. В одном из них изучали бывших работниц металлургического предприятия, у которых установили более раннее наступление менопаузы по сравнению с контрольной группой из других местных жительниц (137). Во втором исследовании, используя поперечный дизайн, проводился анализ репрезентативной для национального уровня США группы 1782 женщин, в которой установили повышенную вероятность раннего наступления менопаузы среди женщин с более высокими уровнями свинца в крови (138). В совокупности, данные по задержке полового созревания и по более раннему наступлению менопаузы указывают, что экспозиция свинцом, даже низкоуровневая, может сокращать детородный период женщин.

ii. Электроника

Где используются

Полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ) - это стойкие органические загрязнители (СОЗ), которые с 1970-х годов широко применялись как средства огнезащиты (антипирены) в таких потребительских продуктах как компьютеры, электронное и электрическое оборудование, текстиль, мебельный поролон, изолирующая строительная пена и другие строительные материалы (139). Ранее использовали три коммерчески доступные смеси, известные как Пента-БДЭ, Окта-БДЭ и Дека-БДЭ. Пента-БДЭ преимущественно использовали для мебельного поролона (пенополиуретан), тогда как Окта-БДЭ и Дека-БДЭ использовали в электронике и в других продуктах из пластика. Во многих странах Пента-БДЭ и Окта-БДЭ вывели из оборота и заменили другими бромированными антипиренами, включая Firemaster 550, тетрабромбисфенол А (ТББФА) и гексабромциклододекан (ГБЦД) (38, 140). В связи со стойкостью и склонностью к биоаккумуляции, а также со способностью к переносу на большие расстояния, Пента-БДЭ, Окта-БДЭ и ГБЦД были включены в Приложение А к Стокгольмской конвенции для глобальной ликвидации (141). Для Дека-БДЭ в настоящее время проводится оценка на предмет его включения в список Конвенции, и он по-прежнему широко доступен в развивающихся странах. Во Вставке 6 приводится краткое резюме недавно принятого Заявления Сан-Антонио по бромированным средствам огнезащиты (антипиренам) (БАП).



Где происходит экспозиция человека, данные по экспозиции и в чем заключается риск экспозиции

БАП химически не связаны с товарами, в которых они находятся, а поэтому могут выделяться в окружающую среду, где они могут поступать в организм человека при попадании внутрь с загрязненными продуктами питания и/или при вдыхании загрязненной домашней пыли. Даже несмотря на то, что уровни экспозиции ПБДЭ в Европе и США сокращаются, поскольку они выводились из оборота уже более десяти лет (142), они продолжают вызывать озабоченность в связи с воздействием на здоровье населения, так как у ПБДЭ длительные периоды полувыведения из организма (143, 144), они могут долго сохраняться в помещениях (145) и могут подвергаться биоаккумуляции в пищевых цепях (146). Кроме того, некоторые содержащие ПБДЭ бытовые приборы могут заменяться другими лишь довольно медленно. Дополнительным источником экспозиции ПБДЭ в развивающихся странах является переработка 20 - 50 миллионов тонн отходов, преимущественно в странах Африки и Азии*.

При включении ПБДЭ в перечень Стокгольмской конвенции были предусмотрены специальные исключения, позволяющие проводить утилизацию и вторичное использование материалов, содержащих эти вещества (141). Утилизация электронного и электрического оборудования, которая осуществляется в странах Азии и Африки, приводит к экспозиции БАП рабочих на стадиях утилизации и вторичного применения продуктов (147). Например, в одном исследовании товаров из переработанного пластика в Индии, в 50% образцов обнаружили те или иные концентрации Дека-БДЭ (148). Загрязнение БАП продукции из вторичного пластика наблюдается и в Европе. Например, в одном недавнем исследовании, Дека-БДЭ, ТББФА

* <http://www.basel.int/Implementation/PartnershipProgramme/PACE/Overview/tabid/3243/Default.aspx>

и разнообразные другие антипирены обнаружили в изготовленных из вторичного пластика черных крышках для термосов и в кухонных приборах на европейских рынках (149).

Источники и пути экспозиции могут отличаться в зависимости от периода жизни организма и от индивидуальных ПБДЭ (144, 150). Например, концентрации БДЭ-47, -99, и -100 (характерные компоненты Пента-БДЭ) в сыворотке крови (151) тесно коррелируют с уровнями экспозиции пылью (140, 152). И наоборот, БДЭ-153 [незначительный компонент Пента-БДЭ и Окта-БДЭ (151)] демонстрирует тесную корреляцию с экспозицией через продукты питания (включая грудное молоко) и не столь постоянную взаимосвязь с экспозицией через пыль. У детей, в среднем, концентрации превышают показатели для взрослых в три раза (153); это, видимо, связано с экспозицией через грудное молоко и с заглатыванием пыли из-за склонности облизывать руки, а также из-за того, что дети часто играют на полу или земле (154).

ВСТАВКА 6: ЗАЯВЛЕНИЕ САН АНТОНИО

Почти 150 ученых из 22 стран уже подписали “Заявление Сан Антонио по бромированным и хлорированным антипиренам,” представленное на 30-м Международном симпозиуме по галогенированным стойким органическим загрязнителям, проходившем в 2010 г. в Сан Антонио, штат Техас. Заявление Сан Антонио отражает растущую обеспокоенность научного сообщества свойствами стойкости в окружающей среде, биоаккумуляции и токсичности бромированных и хлорированных органических средств огнезащиты (антипиренов) (БАП и ХАП, соответственно) и их воздействием на человека и на диких животных в результате их интенсивного применения.

Подписавшие это заявление ученые являются экспертами по воздействию БАП и ХАП на здоровье человека, по их миграции в окружающей среде и по загрязнителям окружающей среды, в целом. Международная экспертная группа по химическому загрязнению (ИРСР) также одобрила это заявление.

Это заявление обращает внимание на сохраняющуюся практику замены одного опасного антипирена другим и рекомендует улучшить процедуры по применению и выведению из обихода БАП и ХАП, использовать более безопасные альтернативы, а также улучшить маркировку и доступность информации о содержании БАП и ХАП в продуктах потребления. И наконец, оно призывает ученых обратить внимание на реальную необходимость присутствия антипиренов в товарах.

Уровни экспозиции в странах Северной Америки на порядок выше, чем в Европе и Азии (155). Для жителей Калифорнии исторически сложилась самая высокая в мире непродовственная экспозиция конгенерами Пента-БДЭ в связи с тем, что в этом штате действует уникальный стандарт для огнеопасности мягкой мебели (156). Более высокие концентрации конгенов Пента-БДЭ также обнаруживаются среди малообеспеченных групп (154) и у рабочих, подверженных производственной экспозиции (157). К профессиям с более высокими уровнями экспозиции относятся пожарные, производители продуктов с антипиренами, люди, занимающиеся утилизацией продуктов с антипиренами, компьютерные техники и укладчики ковровых покрытий (157-160). Среднее содержание ПБДЭ в организме у детей, занимающихся переработкой отходов в Никарагуа составляет 500 - 600 нг/г липидов, что примерно в 10 раз выше, чем у детей в США, и эти показатели относятся к наиболее высоким из зафиксированных к настоящему времени (161).

Научное обоснование отнесения БАП к ХВНРЭС

БАП относятся к потенциальным ХВНРЭС, поскольку и сами исходные соединения, и образующиеся при их распаде метаболиты, могут вмешиваться в функционирование щитовидной железы и работу тиреоидных гормонов (ТГ). Тиреоидные гормоны играют критически важную роль в процессе внутриутробного развития и развития в детском возрасте (162). В исследованиях на животных было установлено, что смесь Пента-БДЭ, а также их метаболитов приводят к снижению уровня тиреоидных гормонов у развивающихся и взрослых грызунов, возможно, через активацию ферментов печени, которые усиливают элиминацию ТГ из сыворотки крови (163-165). Метаболиты ПБДЭ, так называемые гидрокси-ПБДЭ [ОН-ПБДЭ (166)] обладают более сильным воздействием на тиреоидную систему, а структурное сходство между ПБДЭ и гормонами щитовидной железы позволяет этим веществам взаимодействовать с белками, которые связывают тиреоидные гормоны (167). Кроме того, некоторые ОН-ПБДЭ могут связываться с рецепторами тиреоидных и эстрогенных рецепторов (168, 169).

В нескольких эпидемиологических исследованиях было установлено, что экспозиция ПБДЭ в ранние периоды развития связана с нарушением тиреоидной системы, и что развивающийся плод отличается особенной уязвимостью (170-173). В период беременности нагрузка на щитовидную железу возрастает. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови в первый триместр беременности увеличивается почти на 50 процентов (174). Недостаточный уровень ТТГ в период беременности может оказать негативное воздействие на здоровье матери и ребенка (175). Даже умеренное снижение уровней ТТГ в организме матери на ранних стадиях беременности связано с долгосрочными последствиями для развития ребенка, включая снижение показателей IQ (176). Таким образом, экспозиция ПБДЭ может нарушать функционирование щитовидной железы у беременных женщин, а это может привести к последствиям для нервно-психического развития их детей в течение всей жизни.

Негативное воздействие на эндокринную систему - последствия для развития нервной системы

Озабоченность воздействием ПБДЭ на здоровье населения связана, главным образом, с токсичным воздействием этих веществ на развитие нервной системы. Экспериментальные исследования, исследования на животных и человеке показывают, что ПБДЭ вызывают токсичное воздействие на развитие мозга как непосредственно, так и через влияние на тиреоидную систему (23). В исследованиях на человеке экспозицию ПБДЭ на пренатальной и/или ранней постнатальной стадии связывают с негативными последствиями для развития нервной системы у детей, включая снижение способности к концентрации, тонкой двигательной координации и познавательной функции (177-179). Например, в самом обширном к настоящему времени исследовании, Ескенази и др. (178) изучали связь между пренатальной экспозицией ПБДЭ, экспозицией в детском возрасте и уровнем развития нервной системы у детей в возрасте 5 и 7 лет в одном калифорнийском поселке (США), где проживают сельскохозяйственные рабочие-мигранты. Они установили, что десятикратное повышение экспозиции ПБДЭ (пренатальной и в детском возрасте) связано со средним снижением показателей IQ у семилетних детей на пять пунктов. Такие воздействия на развитие нервной системы аналогичны по величине с теми, которые наблюдались для свинца и полихлорированных бифениловых эфиров (ПХБ) в течение ранних периодов развития.

С) УПАКОВКА ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ

1. Бисфенол А

Где используется

БФА обнаруживается в разнообразной упаковке и таре для продуктов питания, включая изделия из жесткого пластика и эпоксидные внутренние покрытия в консервных банках. До последних нескольких лет большинство жестких и пригодных для повторного применения пластиковых емкостей, таких как бутылки для воды, изготавливали из поликарбоната и содержали БФА. Сейчас уже широко доступны альтернативные продукты из других материалов, которые БФА не содержат. В связи с растущей озабоченностью воздействием БФА на здоровье человека сейчас применение БФА в некоторых пластиковых емкостях (таких, как бутылочки для детского питания) во многих странах вообще запретили, а в других приступили к его добровольному сокращению или к постепенному выводу из оборота. БФА остается обычным компонентом эпоксидных смол, которыми покрывают внутреннюю поверхность консервных банок с супами, овощами, бобами и др. Такое покрытие имеет важное значение, поскольку помогает защитить содержимое банок от контакта с патогенами, которые способны вызывать серьезные пищевые отравления, такие как ботулизм. Не все такие покрытия содержат БФА, но потребитель не может знать, в каких именно банках БФА есть, а в каких его нет. БФА может выщелачиваться из покрытий и попадать в продукты питания, что приводит к экспозиции потребителей. К другим широко распространенным в быту товарам с БФА относятся поликарбонатные солнцезащитные очки, термобумага и пластиковые водопроводные трубы.

Где происходит экспозиция человека, данные по экспозиции и в чем заключается риск экспозиции

БФА относится с многотоннажным продуктам химической промышленности и предполагается, что его глобальное производство в 2015 г. превысит 5,4 млн. тонн. Как представляется, экспозиция БФА происходит повсеместно (см. Вставку 7); по данным Американского центра по контролю заболеваемости, у более чем 96% всех американцев имеется тот или иной уровень содержания БФА в организме (180). БФА обнаруживается в моче, крови, в пуповинной крови и в околоплодной жидкости. Поскольку дети чаще могут пользоваться пластиковой посудой, проводят гораздо больше времени на полу и склонны пробовать на вкус все, что угодно, уровни экспозиции для них обычно выше, чем для взрослых. И наоборот, меньшее содержание БФА в организме будет у людей, которые используют меньше пластиковых изделий и средств индивидуальной гигиены, а также вносят такие изменения в свой образ жизни, чтобы ограничить контакт с содержащими БФА предметами (181, 182).

Большинство людей подвергаются экспозиции БФА через потребление продуктов питания и напитков, в которые БФА выщелачивается из тары. Выщелачивание БФА усиливается такими внешними факторами, как тепло, солнечный свет и кислотность, так что кислые продукты (помидоры, например) скорее будут накапливать БФА из внутреннего покрытия консервных банок. Известно, что такая обычная практика как разогрев продуктов в пластиковой таре в микроволновой печи или хранение бутылки с водой в автомобиле в жару приводят к усилению перехода БФА из тары в продукты. К другим возможным, но не столь хорошо изученным путям экспозиции, относятся вдыхание или заглатывание загрязненной домашней пыли, а также чрескожный абсорбция при контакте с напечатанными на термобумаге чеками, которые содержат БФА.



ВСТАВКА 7: БИСФЕНОЛ А В РОССИИ

В 2010 г. НКО «Ассоциация медицинских работников Чапаевска» (АМРЧ) проанализировала 21 образец продуктов питания из трех городов России на содержание БФА и установила наличие этого загрязнителя в 81% образцов. Наиболее высокие уровни загрязнения были обнаружены в молочных смесях и мясных пюре для новорожденных. Результаты были представлены на нескольких семинарах и рабочих встречах с участием врачей, химиков, правительственных чиновников, руководителей промышленности и других НПО. Среди прочих рекомендаций АМРЧ предлагает продолжить биомониторинг для определения уровней БФА в организме человека (особенно среди грудных детей), провести эпидемиологические исследования воздействия БФА на население, в целом, и начать проведение информационной кампании для повышения уровня информированности общественности об опасности БФА в продуктах питания и в потребительских продуктах. Источник: <http://www.ipen.org/project-reports/survey-bisphenol-russian-foods>

БФА используется в таком количестве самых разнообразных продуктов, что экспозицию этим веществом считают всеобщей и практически постоянной. В отличие от ДДТ и некоторых других ХВНРЭС, БФА быстро разрушается и не накапливается в организме, так что снижение экспозиции может привести к быстрому сокращению его содержания в организме. В нескольких исследованиях было показано, что элементарные изменения образа жизни, такие как уменьшение потребления в пищу консервированных продуктов и использования пластиковой тары, могут быстро привести к сокращению уровней БФА в моче и в других физиологических жидкостях (181, 182). Повышение доступности не содержащих БФА пластиков и покрытий для консервных банок также могло бы привести к сокращению экспозиции, но высказывались опасения, что используемые соединения-заменители также могут относиться к ХВНРЭС (183).

Хотя внедрение не содержащей БФА тары для продуктов питания на глобальные рынки связано с очевидными преимуществами для снижения экспозиции человека, БФА остается многоотнажным химическим продуктом, так что сохраняются серьезные опасения в связи с другими источниками экспозиции БФА. Сохраняется и проблема загрязнения окружающей среды. К сожалению, например, в США утилизируют менее чем 1/3 всех пластиковых бутылей, так что большая их часть в конце концов попадают на свалки или в водоемы. В 2000 г. БФА обнаруживали в 41% из 139 американских стоках в 30 штатах (184), и весь этот пластиковый мусор в конечном итоге попадает в океан. На долю пластика приходится более чем 90% всего океанского мусора и он может сохраняться там в течение нескольких десятилетий или даже дольше (185). В развивающихся странах ситуация даже еще хуже. Выделяющийся из этого мусора БФА обнаруживали в морской воде и в морских животных, а это означает, что он будет по-прежнему оставаться значительным за-

грязнителем окружающей среды, поскольку для разложения всего этого пластикового мусора потребуются несколько столетий.

Научное обоснование отнесения БФА к ХВНРЭС

БФА является одним из наиболее хорошо известных и изученных ХВНРЭС. Впервые его синтезировали в 1891 г., а в начале 1930-х годов было установлено, что он имеет эстрогенную активность, так что его воздействие на эндокринную систему известно уже несколько десятилетий. БФА может влиять на эстрогенную сигнальную систему через несколько различных механизмов. Он может связываться с эстрогенными рецепторами (ЭР) и стимулировать их, хотя и слабее чем естественные эстрогены (186, 187). Экспозиция БФА, даже низкоуровневая, может изменять плотность эстрогенных рецепторов в тканях, например, в тканях мозга (188), что впоследствии может изменять чувствительность тканей к естественным эстрогенам. Поскольку эстрогены играют критически важную роль в развитии разнообразных тканей, включая мозг, молочную железу и даже яички, то влияние на эстрогенную активность может привести к устойчивым изменениям, влияющим на репродуктивные функции в последующие жизненные периоды. Например, экспозиция БФА в раннем возрасте изменяет плотность нейронов, вырабатывающих важный нейромедиатор (дофамин) в гипоталамической области мозга, которая играет критически важную роль в формировании женского поведения и в процессе овуляции (189, 190). Это один из многих примеров воздействия БФА на чувствительные к эстрогенам ткани. Принимая во внимание, что естественные эстрогены образуются и действуют как в женском, так и в мужском организме, но при этом имеются существенные половые различия в этих процессах, то не удивительно, что и воздействия БФА отличаются в зависимости от пола.

Биологический молекулярный механизм действия БФА связан с метилированием ДНК. У каждого человека (за исключением идентичных близнецов) имеется уникальный набор генов. В каждом индивидуальном организме, экспрессия этих генов - т.е. активируются ли они и приводят ли к синтезу белков в клетках - существенно отличается. Например, генетический материал (ДНК) идентичен и в клетках кожи, и в нервных клетках, но вырабатываемые в этих очень разных тканях белки уникальны для каждого типа клеток. И определяет эти различия как раз экспрессия генов. Метилирование ДНК - это присоединение к ДНК небольшой химической группы (метиловой группы). Количество этих метильных групп и их расположение определяют, будет ли происходить экспрессия генов и каким будет уровень экспрессии. Несколько ХВНРЭС могут вызывать такие изменения в генах, и из них больше всего информации имеется для БФА. БФА вызывает метилирование ДНК, приводящее к изменениям нейроэндокринных механизмов, которые имеют фундаментальное значение для репродуктивного здоровья, энергетического баланса и поведения, включая и эстроген-зависимые механизмы (46, 191-193). Изменение характера метилирования ДНК в ключевых генах, относящихся к росту клеток, может быть возможным механизмом, поясняющим, почему в исследованиях на животных низкоуровневая экспозиция БФА в процессе развития (на характерном для человека уровне) приводит к повышению риска развития рака матки и предстательной железы (194-196). Аналогичные нарушения были установлены также в печени, головном мозге и яичниках.

Впоследствии на различных моделях клеточных культур было установлено, что БФА нарушает действие других стероидных гормонов, включая тестостерон и тиреоидные гормоны. У обезьян, БФА блокирует андроген-зависимое формирование дендритного шипикового аппарата гиппокампа, что предполагает возможное влияние БФА на нейронную пластичность (197). В исследованиях на человеке продемонстрирована связь между повышенным уровнем андрогенов и уровнем БФА у мужчин, женщин и младенцев - этот эффект еще не получил удовлетворительного объяснения, но может вызываться изменениями в метаболизме андрогенов, нарушением «обратной связи» в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, регулирующей выработку андрогенов яичками или же увеличением выработки андрогенов в яичниках (198). Кроме того, в исследованиях *in vitro* наблюдали, что БФА может оказывать в 80 раз более сильное воздействие на связанный с эстрогенами гамма-рецептор (ERR γ), чем на классические эстрогенные рецепторы (199). О функциональной роли ERR γ известно мало, но для него установлена высокая экспрессия в плаценте и в головном мозге плода, что подтверждает опасения об особой чувствительности плода к БФА.

Негативное воздействие на эндокринную систему: поведенческие реакции и репродуктивное здоровье

К 2014 г. были опубликованы результаты почти 100 эпидемиологических исследований, показывающих связь БФА с негативными воздействиями на здоровье человека, особенно с расстройствами репродуктивной системы, поведения и энергетического баланса (198). Большинство из них подтверждают широко распространенные опасения, что наиболее значительные эффекты связаны с экспозицией в процессе развития. Показана связь БФА с ухудшением качества ооцитов у женщин, проходящих лечение от бесплодия, включая экстракорпоральное оплодотворение (44, 45), а эти эффекты похожи на те, которые наблюдались в исследованиях на животных (200). Данные исследований на животных, включая приматов, чья репродуктивная биология практически идентична человеческой, также показывают, что экспозиция БФА в процессе развития нарушает развитие яичников, структуру матки и имплантацию эмбриона (201-203). Обнаружено, что повышенный уровень БФА также связан с поликистозом яичников и с повышенным уровнем андрогенов, которые являются характерным проявлением этого распространенного нарушения репродуктивного здоровья у женщин. Хотя опубликована связь БФА и с другими нарушениями женской репродуктивной системы, включая эндометриоз, самопроизвольные аборт, преждевременные роды и низкий вес при рождении, эти данные неоднозначны, а в имеющихся исследованиях имеются слабые места, включая небольшие размеры выборки и недостаточные величины эффектов. Аналогичным образом, у мужчин БФА обнаружена связь со снижением числа сперматозоидов и снижением сексуальной функции после производственной экспозиции, но нет достаточных доказательств, которые бы позволяли установить, что БФА приводит к аналогичным последствиям в таких дозах, которые характерны для большинства населения.

Несколько агентств, включая ВОЗ и Национальную токсикологическую программу, высказывали озабоченность в связи с воздействием БФА на развитие мозга плода и на поведение. Данные многочисленных исследований на животных показали,

что экспозиция БФА в процессе развития приводит к повышению тревожности, агрессивности и других отклонений в поведении (204). Эти же эффекты к настоящему времени установлены и для детей (205-207). Это позволяет предположить, что БФА может вносить свой вклад в развитие таких отклонений в поведении как СГДВ и аутизм (26, 208). В исследованиях на животных также наблюдали эффект на половую дифференцировку мозга и на синаптическую пластичность.

Связь между БФА, сердечно-сосудистыми заболеваниями и гипертонией достаточно надежно установлена, задокументирована в многочисленных эпидемиологических исследованиях и подтверждается результатами исследований на животных (198, 209). Важно отметить, что в этом случае имеются серьезные доказательства связи между экспозицией взрослых БФА и заболеванием (а не экспозиции в процессе развития). Указывали на значимую корреляцию для разных групп населения, которая сохраняется для исследуемых когорт, а это подтверждает достоверность существования такой связи. Поскольку связь с ожирением прослеживается нечетко, то похоже, что сердечно-сосудистые эффекты являются скорее прямыми, а не вторичными последствиями ожирения.

ПРИЛОЖЕНИЕ I

Резолюция по химическим веществам, нарушающим работу эндокринной системы, принятая на 3-й Международной конференции по регулированию химических веществ.

Приведенная далее резолюция по ХВНРЭС является консенсусом более чем 80 правительств, а также межправительственных организаций, неправительственных организаций, представляющих общественные интересы, и представителей промышленности на 3-й Международной конференции по регулированию химических веществ, проходившей в Найроби, Кения, 17-21 сентября 2012 г.*

Химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы

Помня о всеобъемлющей цели Плана реализации Всемирного саммита по устойчивому развитию, установленной в параграфе 23 - достижение того, чтобы к 2020 г. химические вещества производились и применялись таким образом, который позволяет минимизировать их значительные негативные воздействия на здоровье человека и на окружающую среду,†

Помня также о необязательном, добровольном и многостороннем характере Стратегического Подхода к Международному Регулированию Химических Веществ, который направлен на достижение надлежащего регулирования химических веществ в течение всего их жизненного цикла,

Осознавая потенциальные негативные воздействия химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы, на здоровье человека и на окружающую среду,

Осознавая также необходимость защиты человека и экосистем, а также их особо уязвимых компонентов, как это, в частности, указывается в параграфе 14 (b) Всеобъемлющей политической стратегии Стратегического подхода,

Учитывая особые потребности развивающихся стран и стран с переходной экономикой,

Отмечая постоянные усилия заинтересованных сторон Стратегического подхода, включая правительства, межправительственные организации и гражданское общество, научное сообщество, неправительственные организации, представляющие общественные интересы, профсоюзы и сектор здравоохранения,

* Resolution III/2: Emerging policy issues; F: Endocrine-disrupting chemicals; 3rd International Conference on Chemicals Management, Nairobi, Kenya, 17–21 September 2012 http://www.saicm.org/images/saicm_documents/iccm/ICCM3/Meeting%20documents/iccm3%2024/K1283429e.pdf

† Report of the World Summit on Sustainable Development, Johannesburg, South Africa, 26 August–4 September 2002 (United Nations publication, Sales No. E.03.II.A.1 and corrigendum), chap. I, resolution 2, annex.

1. **Соглашается** с тем, что международное сотрудничество для повышения уровня информированности, понимания и продвижения действий по химическим веществам, нарушающим работу эндокринной системы, является новым возникающим политическим вопросом;
2. **Считает**, что особенно актуальными задачами являются распространение информации и повышение уровня информированности о химических веществах, нарушающих работу эндокринной системы, и что приоритетным является наращивание информации о таких веществах и доступа к ней;
3. **Осознает** нынешние пробелы в знаниях об экспозиции химическими веществами, нарушающими работу эндокринной системы и о последствиях такой экспозиции;
4. **Осознает также** нынешние трудности, с которыми сталкиваются некоторые страны в привлечении необходимых ресурсов для работы по химическим веществам, нарушающим работу эндокринной системы, в качестве нового возникающего политического вопроса;
5. **Решает** провести совместные мероприятия в отношении химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы, с общей целью повышения уровня информированности и понимания в кругу политических руководителей и других заинтересованных сторон;
6. **Предлагает** участникам Межорганизационной программы по надлежащему регулированию химических веществ, в соответствии с их мандатом и в качестве составной части их рабочих программ, возглавить и поддерживать совместные действия по химическим веществам, нарушающим работу эндокринной системы, открытым, прозрачным и инклюзивным образом, опираясь на уже выполняемую деятельность всех участников Стратегического подхода, которые будут:
 - (a) Предоставлять актуальную информацию и экспертные научные консультации соответствующим заинтересованным сторонам, чтобы определить или рекомендовать возможные меры, которые могли бы способствовать сокращению экспозиции или воздействий химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы, в частности, для уязвимых групп населения, в том числе и путем своевременного обновления доклада 2012 г. о состоянии научного знания по химическим веществам, нарушающим работу эндокринной системы, который был опубликован совместно Программой ООН по окружающей среде и Всемирной организацией здравоохранения, уделяя при этом особое внимание потребностям развивающихся стран и стран с переходной экономикой;
 - (b) Повышать уровень информированности и способствовать обмену научными данными, распространению информации и установлению контактов по химическим веществам, нарушающим работу эндокринной системы,

в частности, при помощи проведения мероприятий на всех уровнях и используя возможности центра обработки данных Стратегического подхода;

- (с) Предоставлять международную поддержку для действий по укреплению национального потенциала, в частности, в развивающихся странах и в странах с переходной экономикой, для получения информации и для оценки проблем, связанных с химическими веществами, нарушающими работу эндокринной системы, чтобы поддерживать процессы принятия решений, в том числе и по приоритетности действий с целью снижения рисков;
 - (d) Способствовать взаимной поддержке в проведении научных исследований, в подготовке ситуационных исследований и в выработке рекомендаций по разработке мер контроля на основании данных исследований;
7. **Также предлагает** участникам Межорганизационной программы по надлежащему регулированию химических веществ разработать рабочий план по химическим веществам, нарушающим работу эндокринной системы, и - после его разработки в процессе консультаций с участием Бюро конференции - опубликовать этот план на сайте центра обработки данных Стратегического подхода;
 8. **Просит** все заинтересованные стороны и организации предоставлять поддержку, включая экспертные, финансовые и неденежные ресурсы, на добровольной основе, для таких совместных действий, включая участие в разработке и в обеспечении доступности профильной информации и руководящих указаний;
 9. **Предлагает** участникам Межорганизационной программы по надлежащему регулированию химических веществ предоставлять отчетность о совместных действиях по химическим веществам, нарушающим работу эндокринной системы, о достижениях и о рекомендациях по возможным дальнейшим совместным действиям для рассмотрения на четвертой сессии Конференции.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. *Endocrine Rev* 2009; 30:293-342.
2. World Health Organization. 2012. State of the Science of Endocrine-Disrupting Chemicals. Geneva: International Programme on Chemical Safety.
3. 2012 Exposure to Toxic Environmental Agents. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women; American Society for Reproductive Medicine Practice Committee; The University of California, San Francisco Program on Reproductive Health and the Environment.
4. 2013. In *Chemical Exposures During Pregnancy: Dealing with Potential, but Unproven, Risks to Child Health*: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
5. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, Woodruff TJ, Vom Saal FS. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology* 2012; 153:4097-4110.
6. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284:878-881.
7. McLachlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews* 2001; 22:319-341.
8. Rao RP, Kaliwal BB. Monocrotophos induced dysfunction on estrous cycle and follicular development in mice. *Industrial health* 2002; 40:237-244.
9. Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse* 2010; 64:432-439.
10. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, Pruss-Ustun A, Leigh J, Corvalan C, Eijkemans G, Takala J. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *La Medicina del lavoro* 2006; 97:313-321.
11. World Health Organization. 2006. Preventing disease through healthy environments - towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva: World Health Organization.
12. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics* 2011; 127:1034-1042.
13. 2013. *Global chemicals outlook: Towards the sound management of chemicals*. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme and the World Health Organization.
14. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril* 2014; In Press:
15. Gerona RR, Woodruff TJ, Dickenson CA, Pan J, Schwartz JM, Sen S, Friesen MW, Fujimoto VY, Hunt PA. Bisphenol-A (BPA), BPA glucuronide, and BPA sulfate in midgestation umbilical cord serum in a northern and central California population. *Environmental science & technology* 2013; 47:12477-12485.
16. Skakkebaek NE, Toppari J, Soder O, Gordon CM, Divall S, 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; 96:3056-3058.
17. Cummings KM, Brown A, O'Connor R. The cigarette controversy. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2007; 16:1070-1076.
18. Shelby MD. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. *NTP CERHR MON* 2008; v, vii-ix, 1-64 passim.
19. WHO/UNEP 2012. State of the science of endocrine-disrupting chemicals - 2012. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, editors: United National Environment Programme World Health Organization. 296.
20. Winneke G. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: Lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *J Neurol Sci* 2011; 308:9-15.
21. Stein J, Schettler T, Wallinga D, Valenti M. In harm's way: toxic threats to child development. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23:S13-22.
22. Boucher O, Muckle G, Bastien CH. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: a neuropsychologic analysis. *Environmental health perspectives* 2009; 117:7-16.
23. Dingemans MM, van den Berg M, Westerink RH. Neurotoxicity of brominated flame retardants: (in)direct effects of parent and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on the (developing) nervous system. *Environmental health perspectives* 2011; 119:900-907.

24. Paule MG, Green L, Myerson J, Alvarado M, Bachevalier J, Schneider JS, Schantz SL. Behavioral toxicology of cognition: extrapolation from experimental animal models to humans: behavioral toxicology symposium overview. *Neurotoxicology and teratology* 2012; 34:263-273.
25. Freire C, Koifman S. Pesticides, depression and suicide: a systematic review of the epidemiological evidence. *International journal of hygiene and environmental health* 2013; 216:445-460.
26. de Cock M, Maas YG, van de Bor M. Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review. *Acta paediatrica* 2012; 101:811-818.
27. Gore AC, Dickerson SM. Endocrine Disruptors and the Developing Brain: Morgan & Claypool; 2012;
28. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 2011; 73:135-162.
29. Grun F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8:161-171.
30. Kirchner S, Kieu T, Chow C, Casey S, Blumberg B. Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Mol Endocrinol* 2010; 24:526-539.
31. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med* 2002; 8:185-192.
32. Ismail-Beigi F, Catalano PM, Hanson RW. Metabolic programming: fetal origins of obesity and metabolic syndrome in the adult. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:E439-440.
33. Grun F, Blumberg B. Minireview: the case for obesogens. *Mol Endocrinol* 2009; 23:1127-1134.
34. Janesick A, Blumberg B. Minireview: PPARgamma as the target of obesogens. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2011; 127:4-8.
35. Zoeller RT. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2007; 17:811-817.
36. Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2009; 16:385-391.
37. Patisaul HB, Roberts SC, Mabrey N, McCaffrey KA, Gear RB, Braun J, Belcher SM, Stapleton HM. Accumulation and endocrine-disrupting effects of the flame retardant mixture firemaster((R)) 550 in rats: an exploratory assessment. *J Biochem Mol Toxicol* 2013; 27:124-136.
38. Stapleton HM, Allen JG, Kelly SM, Konstantinov A, Klosterhaus S, Watkins D, McClean MD, Webster TF. Alternate and new brominated flame retardants detected in US house dust. *Environ Sci Technol* 2008; 42:6910-6916.
39. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, Iguchi T, Juul A, McLachlan JA, Schwartz J, Skakkebaek N, Soto AM, Swan S, Walker C, Woodruff TK, Woodruff TJ, Giudice LC, Guillette LJ, Jr. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertility and sterility* 2008; 90:911-940.
40. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, Deardorff J, Herrick RL, Succop PA, Hiatt RA, Kushi LH, Wolff MS. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics* 2013; 132:1019-1027.
41. Mouritsen A, Aksglaede L, Sorensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM, Frederiksen H, Andersson AM, Skakkebaek NE, Juul A. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl* 2010; 33:346-359.
42. Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reproduction* 2012; 143:247-260.
43. Newbold RR. Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES). *Fertility and sterility* 2008; 89:e55-56.
44. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, Hauser R. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reproductive toxicology* 2013; 42:224-231.
45. Machtinger R, Combelles CM, Missmer SA, Correia KF, Williams P, Hauser R, Racowsky C. Bisphenol-A and human oocyte maturation in vitro. *Human reproduction* 2013; 28:2735-2745.
46. 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; 47 Suppl 4:338-347.
47. Hougaard KS, Hannerz H, Feveile H, Bonde JP. Increased incidence of infertility treatment among women working in the plastics industry. *Reproductive toxicology* 2009; 27:186-189.
48. Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, Redmon JB, Wang C, Overstreet JW. Geographic differences in semen quality of fertile US males. *Environ Health Perspect* 2003; 111:414-420.
49. Nordkap L, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Jorgensen N. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355:221-230.
50. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16:972-978.

51. Fucic A, Gamulin M, Ferencic Z, Katic J, Krayer von Krauss M, Bartonova A, Merlo DF. Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain. *Environ Health* 2012; 11 Suppl 1:S8.
52. Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:363-370.
53. Cohn BA, Terry MB, Plumb M, Cirillo PM. Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136:267-275.
54. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose response. *Endocrine Rev* 2012; 33:378-455.
55. Landrigan PJ, Etzel RA. *Textbook of children's environmental health*. New York: Oxford University Press; 2014;
56. Bergeron JM, Crews D, McLachlan JA. PCBs as environmental estrogens: Turtle sex determination as a biomarker of environmental contamination. *Environ Health Perspect* 1994; 102:780-781.
57. Sheehan DM, Willingham EJ, Bergeron JM, Osborn CT, Crews D. No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: How little is too much? *Environ Health Perspect* 1999; 107:155-159.
58. Sheehan DM. No threshold dose-response curves for nongenotoxic chemicals: Findings and applications for risk assessment. *Environ Res* 2006; 100:93-99.
59. Van den Berg H, Zaim M, Yadav RS, Soares A, Ameshewa B, Mnzava A, Hii J, Dash AP, Ejoy M. Global trends in the use of insecticides to control vector-borne diseases. *Environ Health Perspect* 2012; 120:577-582.
60. Amoako PK, Kumah P, Appiah F. Pesticides usage in cabbage (*Brassica oleracea*) cultivation in the forest eczone of Ghana. *Int J Res Chem Environ* 2012; 2:26-31.
61. Sharma BM, Bharat GK, Tayal S, Nizetto L, Cupr P, Larssen T. Environment and human exposure to persistent organic pollutants (POPs) in India: A systematic review of recent and historical data. *Environ Int* 2014; 66:48-64.
62. Mekonen S, Ambelu A, Spanoghe P. Pesticide residue evaluation in major staple food items of Ethiopia using the Quechers method: A case study from the Jimma zone. *Environ Toxicol Chem* 2014; DOI: 10.1002/etc.2554.
63. Gebremichael S, Birhanu T, Tessema DA. Organochlorine pesticide residues in human and cow's milk in the towns of Asendabo, Serbo and Jimma in South-Western Ethiopia. *Chemosphere* 2013; 90:1652-1657.
64. Aneck-Hahn NH, Schulenburg GW, Bornman MS, Farias P, de Jager C. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *J Androl* 2007; 28:423-434.
65. Bouwman H, Schutte CH. Effect of sibship on DDT residue levels in human serum from a malaria endemic area in northern Kwazulu. *Bull Environ Contam Toxicol* 1993; 50:300-307.
66. Kreiss K, Zack MM, Kimbrough RD, Needham LL, Smrek AL, Jones BT. Cross-sectional study of a community with exceptional exposure to DDT. *JAMA* 1981; 245:1926-1930.
67. Eskenazi B, Chevriar J, Rosas LG, Anderson HA, Bornman MS, Bouwman H, Chen A, Cohn BA, de Jager C, Henshel DS, Leipzig F, Leipzig JS, Lorenz EC, Snedeker SM, Stapleton D. The Pine River statement: human health consequences of DDT use. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1359-1367.
68. Bouwman H, Becker PJ, Cooppan RM, Reinecke AJ. Transfer of DDT used in malaria control to infants via breast milk. *Bull World Health Organ* 1992; 70:241-250.
69. Salone LR, Vann WF, Jr, Dee DL. Breastfeeding: an overview of oral and general health benefits. *J Am Dent Assoc* 2013; 144:143-151.
70. Huen K, Yousefi P, Bradman A, Yan L, Harley KG, Kogut K, Eskenazi B, Holland N. Effects of age, sex, and persistent organic pollutants on DNA methylation in children. *Environ Mol Mutagen* 2013;
71. Longnecker MP. Invited Commentary: Why DDT matters now. *American Journal of Epidemiology* 2005; 162:726-728.
72. Ritter R, Scheringer M, MacLeod M, Hungerbuhler K. Assessment of nonoccupational exposure to DDT in the tropics and the north: relevance of uptake via inhalation from indoor residual spraying. *Environmental Health Perspectives* 2011; 119:707-712.
73. Rogers DJ, Randolph SE. The global spread of malaria in a future, warmer world. *Science* 2000; 289:1763-1766.
74. Blais JM, Schindler DW, Muir DC, Sharp M, Donald D, Lafreniere M, Braekevelt E, Strachan WM. Melting glaciers: a major source of persistent organochlorines to subalpine Bow Lake in Banff National Park, Canada. *Ambio* 2001; 30:410-415.
75. Macdonald RW, Harner T, Fyfe J. Recent climate change in the Arctic and its impact on contaminant pathways and interpretation of temporal trend data. *Science of the Total Environment* 2005; 342:5-86.
76. Jenssen BM. Endocrine-disrupting chemicals and climate change: A worst-case combination for Arctic marine mammals and seabirds? *Environ Health Perspect* 2006; 114 (Suppl 1):76-80.

77. Sohoni P, Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *Journal of Endocrinology* 1998; 158:327-339.
78. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007; 115:1406-1414.
79. Skinner MK, Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Haque M, Nilsson EE. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC medicine* 2013; 11:228.
80. Taylor KW, Novak RF, Anderson HA, Birnbaum LS, Blystone C, Devito M, Jacobs D, Kohrle J, Lee DH, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Tornero-Velez R, Turyk ME, Boyles AL, Thayer KA, Lind L. Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect* 2013; 121:774-783.
81. Peer N, Steyn K, Lombard C, Lambert EV, Vythilingum B, Levitt NS. Rising diabetes prevalence among urban-dwelling black South Africans. *PLoS One* 2012; 7:e43336.
82. Ramachandran A, Snehalatha C, Shetty AS, Nanditha A. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. *World J Diabetes* 2012; 3:110-117.
83. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:4-14.
84. Yau DT, Mennear JH. The inhibitory effect of DDT on insulin secretion in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1977; 39:81-88.
85. Kacew S, Singhal RL. Role of cyclic adenosine 3':5'-monophosphate in the action of 1,1,1-trichloro-2,2-bis-(p-chlorophenyl)ethane (DDT) on hepatic and renal metabolism. *Biochemical Journal* 1974; 142:145-152.
86. La Merrill M, Karey E, Moshier E, Lindtner C, La Frano MR, Newman JW, Buettner C. Perinatal exposure of mice to the pesticide DDT impairs energy expenditure and metabolism in adult female offspring. *PLoS One* 2014; 9:e103337.
87. Racke KD. Environmental fate of chlorpyrifos. *Rev Environ Contam Toxicol* 1993; 131:1-150.
88. Racke KD, Fontaine DD, Yoder RN, Miller JR. Chlorpyrifos degradation in soil at termiticidal application rates. *Pestic Sci* 1994; 55:1221-1228.
89. Baskaran S, Kookana RS, Naidu R. Degradation of bifenthrin, chlorpyrifos and imidacloprid in soil and bedding materials at termiticidal application rates. *Pestic Sci* 1999; 55:1222-1228.
90. NRA. 2000. The NRA Review of Chlorpyrifos. Volume 1. National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Medicines. Canberra. http://www.apvma.gov.au/products/review/docs/chlorpyrifos_summary.pdf.
91. Bondarenko S, Gan J. Degradation and sorption of selected organophosphate and carbamate insecticides in urban stream sediments. *Environ Toxicol Chem* 2004; 23:1809-1814.
92. Saunders M, Magnanti BL, Correia Carreira S, Yang A, Alamo-Hernandez U, Riojas-Rodriguez H, Calamandrei G, Koppe JG, Kraye von Krauss M, Keune H, Bartonova A. Chlorpyrifos and neurodevelopmental effects: a literature review and expert elicitation on research and policy. *Environ Health* 2012; 11 Suppl 1:S5.
93. Landrigan PJ, Claudio L, Markowitz SB, Berkowitz GS, Brenner BL, Romero H, Wetmur JG, Matte TD, Gore AC, Godbold JH, Wolff MS. Pesticides and inner-city children: Exposures, risks and prevention. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107:431-437.
94. Morgan MK, Sheldon LS, Croghan CW, Jones PA, Robertson GL, Chuang JC, Wilson NK, Lyu CW. Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 2005; 15:297-309.
95. Wright CG, Leidy RB, Dupree HE, Jr. Chlorpyrifos in the air and soil of houses eight years after its application for termite control. *Bull Environ Contam Toxicol* 1994; 52:131-134.
96. Hansen DJ, Goodman LR, Cripe GM, Macauley SF. Early life-stage toxicity test methods for gulf toadfish (*Opsanus beta*) and results using chlorpyrifos. *Ecotoxicol Environ Saf* 1986; 11:15-22.
97. Hageman KJ, Simonish SL, Campbell DH, Wilson GR, Landers DH. Atmospheric deposition of current use and historic-use pesticides in snow in national parks in the western United States. *Environ Sci Technol* 2006; 40:3174-3180.
98. Landers DH, Simonish SL, Jaffe DA, Geiser LH, Campbell DH, Schwindt AR, Schreck CB, Kent ML, Hafner WD, Taylor HE, Hageman KJ, Usenko S, Ackerman LK, Schrlau JE, Rose NL, Blett TF, Erway MM. 2008. The Fate, Transport, and Ecological Impacts of Airborne Contaminants in Western National Parks (US). Western Airborne Contaminants Assessment Project Final Report. Corvallis.
99. Salas JH, Gonzalez MM, Noa M, Perez NA, Diaz G, Gutierrez R, Zazueta H, Osuna I. Organophosphorus pesticide residues in Mexican commercial pasteurized milk. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003; 51:4468-4471.
100. Sanghi R, Pillai MK, Jayalekshmi TR, Nair A. Organochlorine and organophosphorus pesticide residues in breast milk from Bhopal, Madhya Pradesh, India. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22:73-76.
101. Casey KA. 2005. Chlorpyrifos in breast milk? : University of Tennessee.

102. EPA C. 2008. Evidence on the Developmental and Reproductive Toxicity of Chlorpyrifos. Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. http://oehha.ca.gov/prop65/hazard_id/pd/zip/ChlorpyrifosHID0908.pdf.
103. Ostrea EM, Jr., Bielawski DM, Posecion NC. Meconium analysis to detect fetal exposure to neurotoxicants. *Arch Dis Child* 2006; 91:628-629.
104. Ostrea EM, Jr., Bielawski DM, Posecion NC, Corrión M, Villanueva-Uy E, Bernardo RC, Jin Y, Janisee JJ, Ager JW. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res* 2009; 109:116-122.
105. Huen K, Bradman A, Harley K, Yousefi P, Boyd Barr D, Eskenazi B, Holland N. Organophosphate pesticide levels in blood and urine of women and newborns living in an agricultural community. *Environ Res* 2012; 117:8-16.
106. Muñoz-Quezada MT, Iglesias V, Lucero B, Steenland K, Barr DB, Levy K, Ryan PB, Alvarado S, Concha C. Predictors of exposure to organophosphate pesticides in schoolchildren in the Province of Talca, Chile. *Environ Int* 2012; 47:28-36.
107. Lein PJ, Bonner MR, Farahat FM, Olson JR, Rohlman DS, Fenske RA, Lattal KM, Lasarev MR, Galvin K, Farahat TM, Anger WK. Experimental strategy for translational studies of organophosphorus pesticide neurotoxicity based on real-world occupational exposures to chlorpyrifos. *Neurotoxicology* 2012; 33:660-668.
108. Rodríguez T, Younglove L, Lu C, Funez A, Weppner S, Barr DB, Fenske RA. Occupational monitoring of pesticide exposures among applicators and their children in Nicaragua. *Int J Occup Environ Health* 2006; 12:312-320.
109. Jirachaiyabhas V, Visuthismajarn P, Hore P, Robson MG. Organophosphate pesticide exposures of traditional and integrated pest management farmers from working air conditions: a case study in Thailand. *International journal of occupational and environmental health* 2004; 10:289-295.
110. Fortenberry GZ, Meeker JD, Sanchez BN, Barr DB, Panuwet P, Bellinger D, Schnaas L, Solano-Gonzalez M, Ettinger AS, Hernandez-Avila M, Hu H, Tellez-Rojo MM. Urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPP) in pregnant women from Mexico City: Distribution, temporal variability, and relationship with child attention and hyperactivity. *Int J Hyg Environ Health* 2013;
111. Liu J, Parsons L, Pope C. Comparative effects of parathion and chlorpyrifos on extracellular endocannabinoid levels in rat hippocampus: influence on cholinergic toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2013; 272:608-615.
112. Cole TB, Fisher JC, Burbacher TM, Costa LG, Furlong CE. Neurobehavioral assessment of mice following repeated postnatal exposure to chlorpyrifos-oxon. *Neurotoxicology and Teratology* 2012; 34:311-322.
113. Haviland JA, Butz DE, Porter WP. Long-term sex selective hormonal and behavior alterations in mice exposed to low doses of chlorpyrifos in utero. *Reproductive Toxicology* 2010; 29:74-79.
114. Starks SE, Hoppin JA, Kamel F, Lynch CF, Jones MP, Alavanja MC, Sandler DP, Gerr F. Peripheral nervous system function and organophosphate pesticide use among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:515-520.
115. Gatto NM, Cockburn M, Bronstein J, Manthripragada AD, Ritz B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117:1912-1918.
116. Dhillon AS, Tarbutton GL, Levin JL, Plotkin GM, Lowry LK, Nalbonte JT, Shepherd S. Pesticide/ environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *Journal of agromedicine* 2008; 13:37-48.
117. Steenland K, Dick RB, Howell RJ, Chrislip DW, Hines CJ, Reid TM, Lehman E, Laber P, Krieg EF, Jr., Knott C. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108:293-300.
118. Watts M. 2013. Chlorpyrifos. Pesticide Action Network Asia & the Pacific.
119. Slotkin TA. Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity? *Reproductive toxicology* 2011; 31:297-301.
120. Fortenberry GZ, Hu H, Turyk M, Barr DB, Meeker JD. Association between urinary 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999-2002. *Sci Total Environ* 2012; 424:351-355.
121. Slotkin TA, Cooper EM, Stapleton HM, Seidler FJ. Does thyroid disruption contribute to the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos? *Environ Toxicol Pharmacol* 2013; 36:284-287.
122. De Angelis S, Tassinari R, Maranghi F, Eusepi A, Di Virgilio A, Chiarotti F, Ricceri L, Venerosi Pesciolini A, Gilardi E, Moracci G, Calamandrei G, Olivieri A, Mantovani A. Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in CD-1 mice. *Toxicol Sci* 2009; 108:311-319.
123. Jeong SH, Kim BY, Kang HG, Ku HO, Cho JH. Effect of chlorpyrifos-methyl on steroid and thyroid hormones in rat F0- and F1-generations. *Toxicology* 2006; 220:189-202.
124. World Health Organization. 2010. Exposure to lead: A major public health concern. Geneva: International Programme on Chemical Safety.

125. Hu H. Bone lead as a new biologic marker of lead dose: recent findings and implications for public health. *Environmental Health Perspectives* 1998; 106:961.
126. Fewtrell L, Kaufmann R, Prüss-Üstün A. Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. 2003;
127. Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Guidelines for the Identification and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.
128. World Health Organization. 2009. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization.
129. Mendola P, Messer LC, Rappazzo K. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertil Steril* 2008; 89:e81-e94.
130. Iavicoli I, Fontana L, Bergamaschi A. The effects of metals as endocrine disruptors. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 2009; 12:206-223.
131. Gollenberg AL, Hediger ML, Lee PA, Himes JH, Louis GMB. Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal US girls. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:1782.
132. Pollack AZ, Schisterman EF, Goldman LR, Mumford SL, Albert PS, Jones RL, Wactawski-Wende J. Cadmium, lead, and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women. *Environmental Health Perspectives* 2011; 119:1156.
133. Mendola P, Messer LC, Rappazzo K. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertility and sterility* 2008; 89:e81-e94.
134. Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:1527-1536.
135. Wu T, Buck GM, Mendola P. Blood lead levels and sexual maturation in US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111:737.
136. Eum K-D, Weisskopf MG, Nie LH, Hu H, Korrick SA. Cumulative Lead Exposure and Age at Menopause in the Nurses' Health Study Cohort. *Environ Health Perspect* 2014;
137. Popovic M, McNeill FE, Chettle DR, Webber CE, Lee CV, Kaye WE. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ Health Perspect* 2005; 113:478-484.
138. Mendola P, Brett K, DiBari JN, Pollack AZ, Tandon R, Shenassa ED. Menopause and lead body burden among US women aged 45-55, NHANES 1999-2010. *Environmental research* 2013;
139. DiGangi J, Blum A, Bergman A, de Wit CA, Lucas D, Mortimer D, Schecter A, Scheringer M, Shaw SD, Webster TF. San Antonio Statement on brominated and chlorinated flame retardants. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:A516-518.
140. Stapleton HM, Sharma S, Getzinger G, Ferguson PL, Gabriel M, Webster TF, Blum A. Novel and High Volume Use Flame Retardants in US Couches Reflective of the 2005 PentaBDE Phase Out. *Environmental Science & Technology* 2012; 46:13432-13439.
141. United Nations. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants- Work programmes on new persistent organic pollutants. 2010; UNEP/POPS/COP.5/15.
142. Zota AR, Linderholm L, Park J-S, Petreas M, Guo T, Privalsky ML, Zoeller RT, Woodruff TJ. Temporal Comparison of PBDEs, OH-PBDEs, PCBs, and OH-PCBs in the Serum of Second Trimester Pregnant Women Recruited from San Francisco General Hospital, California. *Environmental Science & Technology* 2013; 47:11776-11784.
143. Geyer HJ, Schramm KW, Darnerud PO, Aune M, Feicht EA, Fried KW, Henkelmann B, Lenoir D, Schmid P, McDonald TA. Terminal elimination half-lives of the brominated flame retardants TBBPA, HBCD, and lower brominated PBDEs in humans. *Organohalogen Compounds* 2004; 66:3867-3872.
144. Trudel D, Scheringer M, von Goetz N, Hungerbühler K. Total consumer exposure to polybrominated diphenyl ethers in North America and Europe. *Environmental Science & Technology* 2011; 45:2391-2397.
145. Butte W, Heinzow B. Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, Vol 175* 2002; 175:1-46.
146. Shaw SD, Berger ML, Brenner D, Kannan K, Lohmann N, Pöpke O. Bioaccumulation of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in the northwest Atlantic marine food web. *Science of the Total Environment* 2009; 407:3323-3329.
147. Sindiku O, Babyemi J, Osibanjo O, Schlummer M, Schlupe M, Weber R. 2012. Assessing BFRs and POP-PBDEs in e-waste polymers in Nigeria. *DIOXIN*.
148. Toxics Link. 2011. Brominated Flame Retardants Spreading the Fire.
149. Samsonek J, Puype F. Occurrence of brominated flame retardants in black thermo cups and selected kitchen utensils purchased on the European market. *Food Additiv Contam Part A* 2013; <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.19442013.19829246>.
150. Stapleton HM, Eagle S, Sjödin A, Webster TF. Serum PBDEs in a North Carolina Toddler Cohort: Associations with Handwipes, House Dust, and Socioeconomic Variables. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:1049.

151. La Guardia MJ, Hale RC, Harvey E. Detailed polybrominated diphenyl ether (PBDE) congener composition of the widely used penta-, octa-, and deca-PBDE technical flame-retardant mixtures. *Environmental Science & Technology* 2006; 40:6247-6254.
152. Johnson PI, Stapleton HM, Sjodin A, Meeker JD. Relationships between polybrominated diphenyl ether concentrations in house dust and serum. *Environ Sci Technol* 2010; 44:5627-5632.
153. Rose M, Bennett DH, Bergman A, Fangstrom B, Pessah IN, Hertz-Picciotto I. PBDEs in 2-5 year-old children from California and associations with diet and indoor environment. *Environmental Science & Technology* 2010; 44:2648-2653.
154. Zota AR, Adamkiewicz G, Morello-Frosch RA. Are PBDEs an environmental equity concern? Exposure disparities by socioeconomic status. *Environmental Science & Technology* 2010; 44:5691-5692.
155. Hites RA. Polybrominated diphenyl ethers in the environment and in people: a meta-analysis of concentrations. *Environmental Science & Technology* 2004; 38:945-956.
156. Zota AR, Rudel RA, Morello-Frosch RA, Brody JG. Elevated house dust and serum concentrations of PBDEs in California: unintended consequences of furniture flammability standards? *Environmental Science & Technology* 2008; 42:8158-8164.
157. Stapleton HM, Sjödin A, Jones RS, Niehüser S, Zhang Y, Patterson Jr DG. Serum levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foam recyclers and carpet installers working in the United States. *Environmental Science & Technology* 2008; 42:3453-3458.
158. Jakobsson K, Thuresson K, Rylander L, Sjödin A, Hagmar L, Bergman Å. Exposure to polybrominated diphenyl ethers and tetrabromobisphenol A among computer technicians. *Chemosphere* 2002; 46:709-716.
159. Shaw SD, Berger ML, Harris JH, Yun SH, Wu Q, Liao C, Blum A, Stefani A, Kannan K. Persistent organic pollutants including polychlorinated and polybrominated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in firefighters from Northern California. *Chemosphere* 2013;
160. Bi X, Thomas GO, Jones KC, Qu W, Sheng G, Martin FL, Fu J. Exposure of electronics dismantling workers to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, and organochlorine pesticides in South China. *Environmental Science & Technology* 2007; 41:5647-5653.
161. Athanasiadou M, Cuadra SN, Marsh G, Bergman A, Jakobsson K. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and bioaccumulative hydroxylated PBDE metabolites in young humans from Managua, Nicaragua. *Environmental Health Perspectives* 2008; 116:400-408.
162. Zoeller RT, Tan SW, Tyl RW. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Critical Reviews in Toxicology* 2007; 37:11-53.
163. Hallgren S, Darnerud PO. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats - testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects. *Toxicology* 2002; 177:227-243.
164. Hallgren S, Sinjari T, Hakansson H, Darnerud PO. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Archives of Toxicology* 2001; 75:200-208.
165. Szabo DT, Richardson VM, Ross DG, Diliberto JJ, Kodavanti PRS, Birnbaum LS. Effects of perinatal PBDE exposure on hepatic phase I, phase II, phase III, and deiodinase 1 gene expression involved in thyroid hormone metabolism in male rat pups. *Toxicological Sciences* 2009; 107:27-39.
166. Stapleton HM, Kelly SM, Pei R, Letcher RJ, Gunsch C. Metabolism of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) by human hepatocytes in vitro. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117:197-202.
167. Meerts IA, van Zanden JJ, Luijckx EA, van Leeuwen-Bol I, Marsh G, Jakobsson E, Bergman A, Brouwer A. Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicol Sci* 2000; 56:95-104.
168. Kitamura S, Shinohara S, Iwase E, Sugihara K, Uramaru N, Shigematsu H, Fujimoto N, Ohta S. Affinity for thyroid hormone and estrogen receptors of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers. *Journal of Health Science* 2008; 54:607-614.
169. Li F, Xie Q, Li XH, Li N, Chi P, Chen JW, Wang ZJ, Hao C. Hormone activity of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on human thyroid receptor-beta: in vitro and in silico investigations. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:602-606.
170. Chevrier J, Harley KG, Bradman A, Gharbi M, Sjodin A, Eskenazi B. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and thyroid hormone during pregnancy. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:1444-1449.
171. Herbstman J, Sjodin A, Apelberg BJ, Witter FR, Halden RU, Patterson DG, Panny S, Needham LL, Goldman LR. Birth delivery mode modifies the associations between prenatal polychlorinated biphenyl (PCB) and polybrominated diphenyl ether (PBDE) and neonatal thyroid hormone levels. *Environ Health Perspect* 2008; 116:1376-1382.
172. Zota AR, Park JS, Wang Y, Petreas M, Zoeller RT, Woodruff TJ. Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California. *Environmental Science & Technology* 2011; 45:7896-7905.
173. Abdelouahab N, Langlois M-F, Lavoie L, Corbin F, Pasquier J-C, Takser L. Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy. *American Journal of Epidemiology* 2013; 178:701-713.

174. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:3-15.
175. Smallridge RC, Glinoe D, Hollowell JG, Brent G. Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid* 2005; 15:54-59.
176. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-555.
177. Herbstman JB, Sjödin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V, Needham LL, Tang D, Niedzwiecki M, Wang RY. Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:712.
178. Eskenazi B, Chevrier J, Rauch SA, Kogut K, Harley KG, Johnson C, Trujillo C, Sjödin A, Bradman A. In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (pbde) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS Study. *Environmental Health Perspectives* 2013; 121:257.
179. Hoffman K, Adgent M, Goldman BD, Sjödin A, Daniels JL. Lactational exposure to polybrominated diphenyl ethers and its relation to social and emotional development among toddlers. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:1438.
180. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2008; 116:39-44.
181. Martina CA, Weiss B, Swan SH. Lifestyle behaviors associated with exposures to endocrine disruptors. *Neurotoxicology* 2012; 33:1427-1433.
182. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, Ye X, Calafat AM, Michels KB. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1368-1372.
183. Yang CZ, Yaniger SI, Jordan VC, Klein DJ, Bittner GD. Most plastic products release estrogenic chemicals: a potential health problem that can be solved. *Environ Health Perspect* 2011; 119:989-996.
184. Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HT. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environmental science & technology* 2002; 36:1202-1211.
185. Cozar A, Echevarria F, Gonzalez-Gordillo JI, Irigoien X, Ubeda B, Hernandez-Leon S, Palma AT, Navarro S, Garcia-de-Lomas J, Ruiz A, Fernandez-de-Puelles ML, Duarte CM. Plastic debris in the open ocean. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014; 111:10239-10244.
186. Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E, Gustafsson J, Nilsson S. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol* 1998; 54:105-112.
187. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139:4252-4263.
188. Cao J, Mickens JA, McCaffrey KA, Leyrer SM, Patisaul HB. Neonatal Bisphenol A exposure alters sexually dimorphic gene expression in the postnatal rat hypothalamus. *Neurotoxicology* 2012; 33:23-36.
189. Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK. Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28:111-118.
190. Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM, Vandenberg LN, Ronsheim PM, Soto AM. Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low, environmentally relevant levels of bisphenol A. *Endocrinology* 2006; 147:3681-3691.
191. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:13056-13061.
192. Kundakovik M, Gudsnuk K, Franks B, Madrid J, Miller RL, Perera FP, Champagne FA. Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110:9956-9961.
193. Yeo M, Berglund K, Hanna M, Guo JU, Kittur J, Torres MD, Abramowitz J, Busciglio J, Gao Y, Birnbaumer L, Liedtke WB. Bisphenol A delays the perinatal chloride shift in cortical neurons by epigenetic effects on the Kcc2 promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;
194. Prins GS, Hu WY, Shi GB, Hu DP, Majumdar S, Li G, Huang K, Nelles J, Ho SM, Walker CL, Kajdacsy-Balla A, van Breemen RB. Bisphenol A Promotes Human Prostate Stem-Progenitor Cell Self-Renewal and Increases In Vivo Carcinogenesis in Human Prostate Epithelium. *Endocrinology* 2014; en20131955.
195. Prins GS, Tang WY, Belmonte J, Ho SM. Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102:134-138.
196. Greathouse KL, Bredfeldt T, Everitt JI, Lin K, Berry T, Kannan K, Mittelstadt ML, Ho SM, Walker CL. Environmental estrogens differentially engage the histone methyltransferase EZH2 to increase risk of uterine tumorigenesis. *Mol Cancer Res* 2012; 10:546-557.
197. Leranath C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proc Nat Acad Sci* 2008; 105:14187-14191.
198. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 2013; 42:132-155.

199. Takeda Y, Liu X, Sumiyoshi M, Matsushima A, Shimohigashi M, Shimohigashi Y. Placenta expressing the greatest quantity of bisphenol A receptor ERR{gamma} among the human reproductive tissues: Predominant expression of type-1 ERRgamma isoform. *J Biochem* 2009; 146:113-122.
200. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol* 2003; 13:546-553.
201. Calhoun KC, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Liu L, Gerrish KE, Young SL, Wood CE, Hunt PA, Vandervoort CA, Williams CJ. Bisphenol A exposure alters developmental gene expression in the fetal rhesus macaque uterus. *PLoS One* 2014; 9:e85894.
202. Hunt PA, Lawson C, Gieske M, Murdoch B, Smith H, Marre A, Hassold T, VandeVoort CA. Bisphenol A alters early oogenesis and follicle formation in the fetal ovary of the rhesus monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012; 109:17525-17530.
203. Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *Reproduction* 2011; 142:633-646.
204. Wolstenholme JT, Taylor JA, Shetty SR, Edwards M, Connelly JJ, Rissman EF. Gestational exposure to low dose bisphenol A alters social behavior in juvenile mice. *PLoS one* 2011; 6:e25448.
205. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, Lanphear BP. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1945-1952.
206. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN, Lanphear BP. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics* 2011; 128:873-882.
207. Bellinger DC, Trachtenberg F, Zhang A, Tavares M, Daniel D, McKinlay S. Dental amalgam and psychosocial status: the New England Children's Amalgam Trial. *Journal of dental research* 2008; 87:470-474.
208. Aguiar A, Eubig PA, Schantz SL. Attention deficit/hyperactivity disorder: a focused overview for children's environmental health researchers. *Environ Health Perspect* 2010; 118:1646-1653.
209. Yan S, Song W, Chen Y, Hong K, Rubinstein J, Wang HS. Low-dose bisphenol A and estrogen increase ventricular arrhythmias following ischemia-reperfusion in female rat hearts. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2013; 56:75-80.



Hormone Science to Health

<http://endocrine.org>



a toxics-free future

<http://ipen.org>