

УДК 577.17.04:574:616Ю441-008.64

## ВЛИЯНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ТОКСИКАНТОВ (ЭНДОКРИННЫХ ДИЗРАПТОРОВ) НА ОБМЕН ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Буркутбаева М.М.**

*ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации», Оренбург, Россия (460000,  
Оренбург, ул.Советская, 6), e-mail: miram\_2312@rambler.ru*

---

Обилие промышленного использования синтетических химических веществ в самых разнообразных продуктах оказывает постоянное воздействие на человека и дикую природу. В последние годы было опубликовано много исследований о негативном влиянии эндокринных дизрапторов на организм человека, в частности на щитовидную железу. Особую озабоченность вызывает их воздействие на беременных женщин и новорожденных, т. к. нормальное функционирование щитовидной железы имеет важное значение для благополучного физического и нервно-психического развития ребенка. В работе представлены основные сведения о природе эндокринных дизрапторов, механизмах их действия, влиянии на различные этапы обмена гормонов щитовидной железы. Проведенные исследования подтверждают необходимость пересмотра текущих клинических стратегий оценки заболеваний щитовидной железы. Влияние эндокринных дизрапторов на тиреоидный гомеостаз должно быть принято во внимание при клинических и нормативных исследованиях.

---

Ключевые слова: эндокринные дизрапторы, тиреоидные гормоны

## INFLUENCE OF CHEMICAL TOXICANT (ENDOCRINE DISRUPTORS) ON THYROID HORMONE METABOLISM

**Burkutbaeva M.M.**

*Orenburg State Medical Academy, Orenburg, Russia (46 Orenburg, Sovetskaya, street, 6),  
e-mail: miram\_2312@rambler.ru*

---

The abundance of industrial use of synthetic chemicals in a variety of products has a permanent impact on humans and wildlife. In recent years, many studies have been published about the negative effects of endocrine disruptors on the human body, particularly the thyroid gland. Of particular concern is the impact on pregnant women and newborns, since the normal functioning of the thyroid gland is essential for a successful physical and neuropsychological development of the child. The paper presents basic information about the nature of endocrine disruptors, the mechanisms of their actions, the impact on the various stages of the exchange of thyroid hormones. Our studies confirm the need to revise the current clinical assessment strategies thyroid diseases. Endocrine influence on thyroid homeostasis disruptors should be taken into account in clinical and regulatory investigations.

---

Key words: endocrine disruptors, thyroid hormones

## Введение

Эндокринные дизрапторы (ЭД) — экзогенные вещества антропогенного происхождения, которые, попадая в организм, связываются с рецепторами гормонов и оказывают гормоноподобные эффекты, а также нарушают секрецию гормонов эндокринными железами, что приводит к нарушению гормональных механизмов эндогенной регуляции метаболических процессов, репродуктивной функции и адаптивных реакций организма, способствуют возникновению различных гормонально зависимых заболеваний человека и животных. Термин «эндокринные дизрапторы» был введен в США в 1991 году. Одна из ранних статей, посвященных этой теме, была опубликована в 1993 г., и принадлежит американскому ученому Тео Колборн.

К числу ЭД относят различные классы химических веществ: (дихлордифенилтрихлорэтан и его метаболиты), полихлорированные бифенилы, бисфенол А, полибромидные дифениловые эфиры, фталаты и ряд других веществ. Считают, что они способствуют возникновению злокачественных опухолей, нейропсихических заболеваний, нарушению гормональной активности жировой ткани и многих эндокринных заболеваний, к числу которых, относится гипотиреоз. [1]

Обилие промышленного использования синтетических химических веществ в самых разнообразных продуктах оказывает постоянное воздействие на человека и дикую природу. В последние годы было опубликовано много исследований о негативном влиянии ЭД на организм человека, в частности на щитовидную железу. Особую озабоченность вызывает их воздействие на беременных женщин и новорожденных, т. к. нормальное функционирование щитовидной железы имеет важное значение для благополучного физического и нервно-психического развития ребенка. [6, 7] Каким образом эндокринные дизрапторы влияют на щитовидную железу, пока до конца неизвестно, эксперименты на животных в лабораторных условиях направлены на выяснение этого механизма. Долгосрочных исследований о последствиях воздействия ЭД на щитовидную железу по-прежнему не хватает, и определить их довольно сложно, тем не менее, в настоящее время подтверждено то, что полихлорированные бифенилы вызывают нарушение функционирования щитовидной железы, а также имеются новые доказательства, что фталаты, бисфенола А, полибромидные дифениловые эфиры, диоксины и ряд других химических веществ обладают таким же эффектом [2, 10].

### 1. Механизмы действия эндокринных дизрапторов

ЭД соединяются в качестве лигандов с рецепторами гормонов клетки, которая в итоге отвечает на эти сигналы гормоноподобными эффектами. Иными словами, ЭД играют роль псевдогормонов, так как вызываемые ими гормональные эффекты физиологически не

обусловлены, при этом они способны выступать не только в роли агонистов рецепторов, но и антагонистов. Сегодня имеются данные, что ЭД могут влиять не только на уровне рецепторов гормонов, но и на этапах метаболизма гормонов и их предшественников.

ЭД могут нарушить активность щитовидной железы воздействием на рецепторы к ТТГ, на функцию Na/I-симпортера и/или тиреоидной пероксидазы (ТПО). Подвергнуться воздействию ЭД могут и транспортные белки гормонов щитовидной железы. [2]

Тиреоидные гормоны метаболизируются в периферических тканях с помощью дейодиназ, регулирующих тем самым уровень биологически активных тиреоидных гормонов. Кроме того, гормоны щитовидной железы метаболизируются в печени с помощью фермента уридин-дифосфат-глюкоронилтрансферазы (UDPGTs), и стимуляция этого фермента ЭД может привести к более быстрому выведению гормонов щитовидной железы. В связи с физиологической регуляцией отрицательной обратной связи между уровнем ТТГ и уровнем периферических гормонов, последствия от ЭД не так легко предсказуемы.

Доказано, что большое количество промышленных химических веществ вызывают снижение уровня циркулирующих гормонов щитовидной железы. Brucker-Davis и Howdeshell всесторонне проанализировали эту тему. Howdeshell классифицировал эти химикаты в соответствии с механизмом, с помощью которого химическое вещество приводит к снижению в сыворотке крови гормонов щитовидной железы.[8, 10]

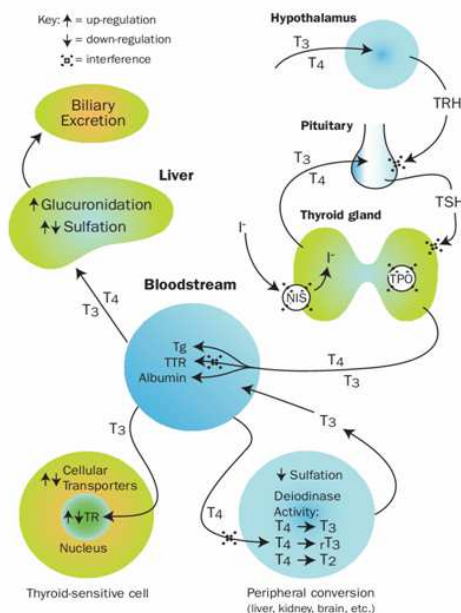


Рис.1 Схема регуляции синтеза и секреции тиреоидных гормонов

## **2. ВЛИЯНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ДИЗРАПТОРОВ НА РАЗЛИЧНЫЕ ЭТАПЫ ОБМЕНА ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

### **2.1. Влияние эндокринных дизрапторов на синтез гормонов щитовидной железы.**

Первым этапом в синтезе гормонов щитовидной железы является поглощение йодида тироцитами посредством Na/I-симпортера (NIS). Йод необходим для синтеза гормонов щитовидной железы, дефицит этого элемента является важной проблемой общественного здравоохранения во всем мире.[1] Химические вещества, которые влияют на NIS могут помешать синтезу тиреоидных гормонов или привести к обострению проблемы дефицита йода. Ярким примером этого является перхлорат. Это химическое соединение используется в качестве окислителя твердого ракетного топлива, в боеприпасах, фейерверках, подушках безопасности и др. Из-за высокой устойчивости перхлората, он стал широко распространенным загрязнителем: его обнаруживают в воде, пищевых продуктах. [2] Исследования показали, что период полураспада перхлората в сыворотке крови людей составляет 8 часов, а доза около 5,2 мкг/кг достаточна для снижения поглощения йодидов щитовидной железой. Blount et al. обнаружили, что уровень перхлората в организме обратно пропорционален уровню ТТГ среди женщин. Кроме того, эта корреляция была выше у женщин с содержанием в моче йода ниже 100 мкг/л, а особенно у курящих, т. к. сигареты содержат тиоцианаты, которые также подавляют поглощение йода. Особенно уязвимы в таких условиях дети, т.к. уровень перхлората особенно высок в грудном молоке. [7]

Органификация йода контролируется ферментом тиреопероксидазой (ТРО) – гем-содержащий фермент. Ряд соединений, как известно, блокируют ТРО. Один из них – 1-метил-2-меркаптоимидазол (Мерказолил), интенсивно изучается на животных и человеке, и используется в терапевтических целях для лечения пациентов с болезнью Грейвса.

6-Пропил-2-тиоурацил (ПТУ) также может повлиять на функцию щитовидной железы. ПТУ, как правило, оказывает вредное воздействие на животных, вызывая дозозависимое сокращение уровня гормонов щитовидной железы. Это снижение обусловлено способностью ПТУ непосредственно ингибировать функцию фермента ТРО. Благодаря такому свойству его используют в разнообразных исследованиях на щитовидной железе. Способность ПТУ уменьшать уровень циркулирующих гормонов щитовидной железы используется при лечении гипертиреоза у людей, в том числе беременных и кормящих женщин. [2, 8]

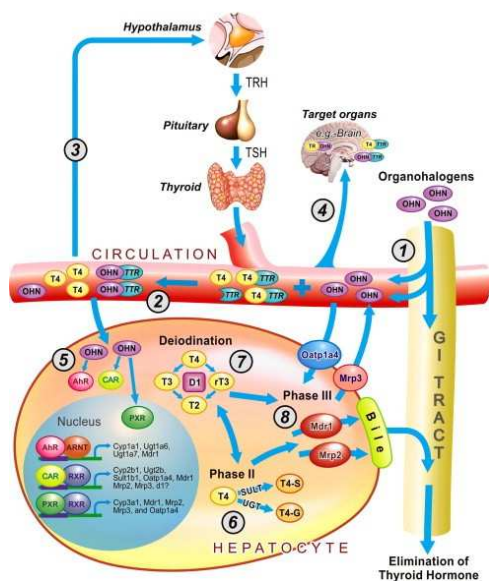
К другим ингибиторам ТРО относят изофлавоны, которые содержатся в сое (например, генистеин, даидзеин и др.). Сообщается, что значительная доля людей, страдающих зобом, в детстве находилась на искусственном вскармливании соевым молоком.

Вокер и соавт. недавно рассмотрели диетические источники различных изофлавонов. Эти изофлавоны также называемые "фитоэстрогены" широко используются в борьбе с климактерическим синдромом у женщин, а следовательно, могут стать дополнительными источниками ЭД.[16]

## 2.2. Влияние эндокринных дизрапторов на транспорт, метаболизм и выведение из организма гормонов щитовидной железы.

По мере необходимости гормоны щитовидной железы секретируется в кровь, где связываются с белками. У людей, около 75% T<sub>4</sub> связано с тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ), 15-20% с транстиретином (ТТР; также именуемым тироксинсвязывающим преальбумином или ТВРА), а оставшиеся 5-10% связываются с альбумином или остаются свободным (0,02%) [2]

Есть целый ряд клинических случаев, в которых содержание транспортных белков сыворотки было повышено или понижено (или они полностью отсутствовали) и состояние щитовидной железы было в пределах нормы. Напротив, есть свидетельства, что ТТР играет важную роль в транспорте гормонов щитовидной железы через гематоэнцефалический барьер, а также плаценту. Эти доказательства основываются на том, что ТТР синтезируются в сосудистом сплетении желудочков мозга (Рис. 2). Существуют данные, что химические токсиканты, попадая в организм через ЖКТ (1) и обладая большим сродством к ТТР, связываются с ТТР (2), в результате свободный тироксин инактивируется в печени и удаляется из организма. Снижение циркулирующего уровня T<sub>4</sub> запускает отрицательную обратную связь – увеличивается секреция ТТГ, а за ним T<sub>4</sub> (3). Химические токсиканты

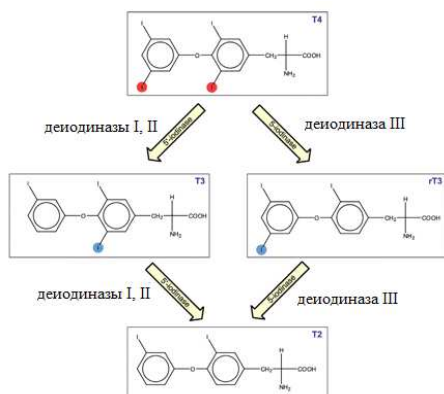


**Рис2. Возможные механизмы повреждающего действия хлороорганических соединений на гормоны щитовидной железы**

связываются с TTR и T<sub>4</sub> и достигают целевых органов, включая мозг, где токсиканты воздействуют на рецепторы гормонов щитовидной железы, проявляя токсический эффект (4). Кроме того химические токсиканты активируют ядерные рецепторы гепатоцитов – увеличивается синтез ферментов инактивирующих T<sub>4</sub> (XMEs) (5). XMEs запускают 2 сопряженных пути утилизации тироксина с помощью разных ферментных систем: UGT и Deiodinase 1 (D1) (6, 7). Увеличивается синтез транспортеров (Oatp1a4) метаболитов T<sub>4</sub>. Конъюгаты выводятся из гепатоцитов либо с мочой (попадая в кровь) (Mgp3), либо в составе желчи (MRP2) (8). [3, 8] Многие химические вещества ускоряют период полувыведения T<sub>4</sub> из организма, с помощью активации ферментов, обеспечивающих метаболизм гормонов. К таким ферментам относится уридин-дифосфат-глюкоронилтрансфераза, активация которой может быть вызвана диоксином и подобными ему соединениями, действующими на AhR (рецепторный белок, представляет собой транскрипционный фактор) или через X-рецепторы прегнана. Эти вещества относятся к различным классам промышленных химикатов, в том числе и многих видов пестицидов. [5]

После того как гормоны щитовидной железы достигают клетки-мишени, они проникают в клетку с помощью специальных транспортеров. Имеются данные о детях с генетическими дефектами в гене 8-го транспортера монокарбоксилата (MCT8 - является важным транспортером T<sub>3</sub> внутрь клетки, в частности в нейроны головного мозга), эти дети имеют тяжелые неврологические расстройства и расстройства поведения (Allan-Herndon-Dudley синдром.).

Внутри клетки T<sub>4</sub> может быть преобразовано в T<sub>3</sub> дейодиназой 1 или 2 типа (Рис. 4). Эти ферменты имеют важное значение для гормонов щитовидной железы. Ряд ЭД влияют на функционирование дейодиназ, включая ПХБ и другие. ЭД влияют на работу дейодиназ, обычно повышая их активность, это ведет к таким состояниям, которые не совсем согласуются с понятием "гипотиреоз" и, следовательно, трудно распознаются. [7]



**Рис 4. Дейодиназы I, II.**

## **2.3. Эндокринные дизрапторы, влияющие на рецепторы гормонов щитовидной железы**

### **2.3.1. Полихлорированные бифенилы (ПХБ)**

Несмотря на ранние предположения, что ЭД могут действовать как несовершенные аналоги гормонов щитовидной железы, до недавнего времени малое количество исследований подтверждали эту гипотезу. Последние данные показывают, что широкий спектр химических веществ, воздействию которых люди регулярно подвергаются, могут связываться с рецепторами тиреоидных гормонов и оказывать сложное воздействие на щитовидную железу. Пожалуй, наиболее ярким примером служат ПХБ.

ПХБ – промышленные химические вещества, состоящие из парных фенольных колец с различной степенью хлорирования. ПХБ — использовались в производстве хладагентов, смазочных материалов, бензола при его сгорании в присутствии хлора и побочных продуктов чистки бензина.[6]

В США производство ПХБ было запрещено в середине 1970-х годов, но эти загрязняющие вещества до сих пор присутствуют в окружающей среде и в тканях человека. Выявлено, что высокие и длительные воздействия ПХБ приводят к резкому снижению IQ, зрительной памяти, дефициту внимания и моторной деятельности.[7]

ПХБ снижает уровень циркулирующего  $T_4$  у животных. Некоторые авторы полагают, что ПХБ оказывают нейротоксическое действие на развивающийся мозг, вызывая состояние относительного гипотиреоза. Кроме того в некоторых исследованиях на человеке была обнаружена связь между воздействием ПХБ и уровнем гормонов щитовидной железы. Концепция, что ПХБ может оказывать нейротоксическое действие на развивающийся мозг, вызывая состояние относительного гипотиреоза, подтверждается наблюдениями, что токсический эффект воздействия ПХБ у крыс может быть частично смягчен путем введения  $T_4$ , а также тем, что ткань мозжечка (высоко чувствительная к недостаточности гормона щитовидной железы) является мишенью воздействия ПХБ. ПХБ изменяют двигательное поведение, связанное с функцией мозжечка. Интересно, что воздействие ПХБ связано с повышением экспрессии глиальных фибриллярных акцидобелков, которые также увеличиваются при недостаточности гормонов щитовидной железы. Таким образом, вполне возможно, что ПХБ оказывают по крайней мере, некоторое нейротоксическое воздействие на развивающийся мозжечок, вызывая состояние относительного гипотиреоза.[8]

Кроме снижения  $T_4$  в сыворотке крови, некоторые виды ПХБ могут вызывать увеличение экспрессии гормонов щитовидной железы. Эти наблюдения согласуются с гипотезой, что отдельные ПХБ, или их метаболиты, могут действовать как агонисты тиреоидных рецепторов в естественных условиях. Недавно Китакура и соавт. сообщили, что

девять отдельных гидроксированных ПХБ могут связываться с тиреоидными рецепторами крыс с  $IC_{50}$  (коэффициент полумаксимального ингибирования) ниже 5 мкм. [5] Кроме того, используя линии клеток-предшественниц нейрогенеза человека, Фриче и др. обнаружили, что конкретные ПХБ могут имитировать способность  $T_3$  в дифференциации олигодендроцитов. Наконец, Arulmozhiraja и Морита определили несколько ПХБ, которые проявляют слабую активность гормонов щитовидной железы в дрожжах.

Не все последние отчеты показывают, что ПХБ действуют как агонисты на тиреоидных рецепторах. Кимура-Курока и др. обнаружили, что два отдельных гидроксированных ПХБ препятствуют  $T_3$ -зависимому росту аксонов в мозжечке мышей первичных культур. [7]

Ясно, что ПХБ оказывают нейротоксическое действие на людей и животных, и что они могут взаимодействовать непосредственно с тиреоидными рецепторами. Тем не менее, последствия воздействия ПХБ на тиреоидные рецепторы оказываются довольно сложным. Эта сложность заключается в том, что разные изоформы ПХБ могут проявлять себя как агонисты или антагонисты. Учитывая, что есть 209 различных моделей замещения атомов хлора в скелете ПХБ, не исключено, что различные химические вещества оказывают различные эффекты. Наконец, ПХБ могут оказывать различные действия на тиреоидные рецепторы в зависимости от ассоциированных партнеров гетеродимеров, промоторов или различных кофакторов. [8]

### **2.3.2. Бисфенол А (ВРА)**

ВРА (4,4'-дигидрокси-2,2-дифенилпропан) в одних только Соединенных Штатах производится в объеме более 800 миллионов килограммов в год, и в основном используется в производстве пластмасс, включая поликарбонат, эпоксидных смол, тары для пищевых продуктов, и в стоматологических герметиках. Хоу и др. сообщили, что потребление ВРА на человека в день составляет около 6,6 г. Концентрация ВРА в сыворотке крови беременных женщин, в амниотической жидкости плода, и в пуповинной сыворотке при рождении составляет 1-10 нг/мл. Кроме того, концентрация до 100 нг/г ВРА была зарегистрирована в плаценте. Тетрабромбисфенол (ТББФА) является наиболее часто используемым бисфенолом, его ежегодное производство составляет более чем 60.000 тонн. Томсен и др., недавно сообщили, что содержание бромированных антипиренов, в том числе ТББФА, в сыворотке крови человека увеличилось с 1977 по 1999 гг. у взрослых от 0,4 до 3,3 нг/г. У детей (0 - 4 лет) сывороточная концентрация была выше в 3,5 раза.[5, 7]

Выявлено, что ВРА может связываться с рецепторами тиреоидных гормонов. ВРА ингибирует влияние  $T_3$  на тиреоидные рецепторы. Кроме того, Moriyama и др. обнаружили, что бисфенол уменьшает  $T_3$ -опосредованную экспрессию генов в культуре, путем



конкурентного взаимодействия с ядерными рецепторами. Следовательно, ВРА может быть селективным антагонистом тиреоидных рецепторов в естественных условиях.[7,8]

В связи с этим, Seiwa и соавт. показали, что ВРА блокирует T<sub>3</sub>-индуцированное развитие олигодендроцитов из клеток-предшественников. Кроме того, возможно имеется связь между гипофункцией щитовидной железы и синдромом дефицита внимания и гиперактивности у людей и крыс, поэтому потенциально важным является то, что подверженные воздействию бисфенола-А крысы обладают дефицитом внимания и гиперактивности. Несмотря на антагонистические эффекты ВРА на тиреоидные рецепторы, галогенированные ВРА, по всей видимости, действуют как агонисты тиреоидных гормонов. И ТББФА и тетрахлорбисфенол могут связываться с рецептором гормона щитовидной железы и вызывают ГНЗ клеточную пролиферацию и синтез ГН-белка. Таким образом, эти соединения могут оказывать влияние агонистов на тиреоидные рецепторы, и это может быть важным для раннего периода развития мозга. [7, 8]

### **Заключение**

Таким образом, ЭД имеют широкое распространение, они поступают в организм с пищей, водой, воздухом, большинство из них не растворимо в воде, они обладают кумулятивными свойствами, медленно распадаются и выводятся из организма. Исследования на животных показывают сложность воздействия ЭД на обмен тиреоидных гормонов. Обследования людей подтверждают негативное влияние химических токсикантов на организм в целом и щитовидную железу в частности. Важный вывод, который необходимо сделать из этих исследований это то, что текущие клинические стратегии оценки заболевания щитовидной железы (т.е. выявление уровня содержания гормонов крови, антител и белков) не являются достаточными для идентификации нарушений обмена гормонов щитовидной железы. Очевидным является то, что влияние ЭД на тиреоидный гомеостаз должно быть принято во внимание при клинических и нормативных исследованиях.

**Работа выполнена при поддержке гранта  
губернатора Оренбургской области 2014 г**

### **Список литературы**

1. Альтшулер Н.Э. Сравнительный анализ концентрации гормонов жировой ткани, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином /Н.Э. Альтшулер, Н.А. Петунина, Николаев А.П. , Т.В.Чернышова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология.- 2011. Т. 7 - №3.-С.53-58.

2. Красиков С.И., Лебедева Е.Н., Попова Е. В. Реакция воспаления как проявление влияния химических факторов окружающей среды // Гигиена и санитария, 2012, №3, стр.21-23.
3. Лебедева Е.Н., Красиков С.И., Борщук Е.Л., Верещагин А.И. Адипокиновый профиль – маркер дисфункции жировой ткани при ожирении/ Профилактическая и клиническая медицина.-2012.-№4.-С.246-252.
4. Лебедева Е.Н. Изменение адипокиновой регуляции под влиянием химических факторов окружающей среды/ Е.Н. Лебедева, С.И. Красиков // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. № 2 (39). С. 118-119.
5. Яглова Н.В. Эндокринные дизрапторы – новое направление исследований в эндокринологии // Вестник РАМН .– 2012. – №3. – С. 56-61
6. Boas, M. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals / Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., Main, M // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2012. – №355. – P. 240–248
7. Brucker-Davis F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function / Brucker-Davis F. // Thyroid. - 1998. - №8.- P. 827– 856
8. Patrick, L. Thyroid Disruption: Mechanisms and Clinical Implications in Human Health / Patrick, L. // Alternative Medicine Review. – 2009. – Volume 14, Number 4. – P. 326-346
9. Kashiwagi, K. Disruption of Thyroid Hormone Function by Environmental Pollutants/ Kashiwagi, K., Furuno, N., Kitamura,S // Journal of Health Science. – 2009. - №55 (2). – P. 147-160
10. Zoeller, T. R. Environmental chemicals targeting thyroid / Zoeller, T. R. // Hormones. – 2010. –№ 9(1). – P. 28-40.