

Влияние эндокринных дизрапторов на развитие нейроэндокринных опухолей (обзор литературы)

И.А. Вейцман, С.И. Мазепа

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия
inna_veits@mail.ru

Аннотация

В последние годы в научной литературе все больше внимания уделяется роли химических веществ (агентов), негативно влияющих на эндокринную систему. Эндокринные разрушители, или дизрапторы, определяются как «экзогенные химические вещества или смесь химических веществ, которые мешают любому аспекту действия гормонов». Попадая в организм человека, эти вещества могут вызывать негативные последствия. В тезисах представлен обзор литературы, описывающей взаимосвязь эндокринных дизрапторов и нейроэндокринных опухолей.

Ключевые слова: эндокринные разрушители, дизрапторы, нейроэндокринные опухоли, онкология.

Для цитирования: Вейцман И.А., Мазепа С.И. Влияние эндокринных дизрапторов на развитие нейроэндокринных опухолей (обзор литературы). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 50–53. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00134

The impact of endocrine disruptors on the development of neuroendocrine tumors (literature review)

Inna A. Veitsman, Svetlana I. Mazepa

Altai State Medical University, Barnaul, Russia
inna_veits@mail.ru

Abstract

Last years more and more attention has been paid in the scientific literature to the role of chemicals that destroy the endocrine system. Endocrine disruptors are defined as "exogenous chemicals or a mixture of chemicals that interfere with any aspect of the action of hormones". Once in the human body, these substances can cause serious health problems. The theses provide a review of the literature describing the relationship between endocrine disruptors and neuroendocrine tumors.

Key words: endocrine disruptors, disruptors, neuroendocrine tumors, oncology.

For citation: Veitsman I.A., Mazepa S.I. The impact of endocrine disruptors on the development of neuroendocrine tumors (literature review). Clinical review for general practice. 2022; 3: 50–53. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00134

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицирует эндокринные разрушители как экзогенные вещества, которые потенциально могут изменить эндокринную систему [1]. Агентством по охране окружающей среды США эндокринные разрушители были определены как «экзогенный агент, который препятствует синтезу, секреции, транспорту, метаболизму, связывающему действию или элиминации естественных гормонов крови, которые присутствуют в организме и отвечают за гомеостаз, размножение и процесс развития» [2].

Эндокринные дизрапторы могут влиять на синтез, секрецию, транспорт, метаболизм, связывание или элиминацию эндогенных гормонов крови, обычно ответственных за тканевую и клеточный гомеостаз, процессы развития и размножения. Они представляют собой гетерогенную группу веществ, включающую, например, тяжелые металлы, фитоэстрогены, пластификаторы, диоксины, фармацевтические агенты, фунгициды, а также полихлорированные и полибромированные бифенилы.

Эндокринные разрушители распространены повсеместно и обнаруживаются в воздухе, почве, жидкостях

организма, питьевой воде, продуктах питания, грудном молоке, косметике, бытовых товарах, электронных устройствах, текстиле и т.д. Послеродовое воздействие может происходить через потребление пищи и воды, а также при вдыхании и/или контакте с кожей. Пренатальное воздействие может происходить и через плаценту, непосредственно влияя на развитие плода или предрасполагая к последствиям для здоровья в более позднем возрасте [3]. Таким образом, эндокринные дизрапторы являются мощнейшим эпигенетическим фактором.

Исследования влияния эндокринных разрушителей затруднены из-за сложности оценки их воздействия, так как последствия воздействия проявляются только после длительного латентного периода, что затрудняет установление причинно-следственной связи.

Важно то, что исследования показали, что даже низкие дозы некоторых эндокринных разрушителей, таких как бисфенол А, могут иметь серьезные последствия для здоровья человека, включая увеличение риска развития рака [1].

Несколько научных учреждений (Европейская комиссия, Европейское агентство по охране окружающей

среды, Эндокринное общество, ВОЗ/ЮНЕП, IARC) изучали связь между эндокринными разрушителями и раком, поражающим яички, предстательную железу, щитовидную железу и молочную железу. Отмечалось значительное увеличение риска рака щитовидной железы, связанное с воздействием пестицидов и биоцидов, и этот риск был более выражен у взрослых мужчин. Полихлорированные бифенилы, диоксины, кадмий, фитоэстрогены, диэтилстильбэстрол, фураны, этиленоксид могут способствовать развитию рака молочной железы (РМЖ). Наконец, мышьяк, кадмий, полихлорированные бифенилы и пестициды, по-видимому, вносят важный вклад в канцерогенез простаты [4].

Эндокринные разрушители не только связаны с развитием некоторых видов рака, но и могут играть роль в прогрессировании или распространении уже существующих видов рака.

В лаборатории было обнаружено, что воздействие низких доз эндокринных разрушителей вызывает изменения в раковых клетках, которые могут привести к прогрессированию. В клетках РМЖ общее воздействие низких доз дизрапторов приводило к пролиферации клеток РМЖ, а также к активации ароматазы. Ароматаза – это фермент, который превращает андрогены в эстрогены в тканях после менопаузы. Было обнаружено, что для женщин, у которых был РМЖ и которые находятся в менопаузе, прием ингибитора ароматазы снижает риск рецидива вдвое [5].

Одним из распространенных и изученных дизрапторов является бисфенол А. Он широко используется во многих потребительских товарах, эпоксидных смолах и поликарбонатных пластмассах, таких как детские бутылочки и покрытие банок для напитков [6]. Исследования биомониторинга продемонстрировали наличие низких доз бисфенола А в моче, крови, слюне и молоке человека [7]. Бисфенол А классифицируется как химическое вещество, разрушающее эндокринную систему, потому что он может действовать как ксеноэстроген [8]. Исследования показали, что бисфенол А может ускорить онкогенез молочной железы и метастазирование с помощью нескольких механизмов. Например, низкие наномолярные дозы бисфенола А, сравнимые с теми, которые были широко обнаружены в тканях человека, могут значительно стимулировать пролиферацию как эстроген-рецептор-негативных, так и эстроген-рецептор-позитивных клеток РМЖ [9]. Развитие и прогрессирование РМЖ может происходить из-за неконтролируемых эстрогенных сигналов. Суперсемейство ядерных рецепторов, называемое рецепторами, связанными с эстрогеном (ERR), было охарактеризовано на уровне белка и РНК при РМЖ и других типах рака. Их называют ERR из-за гомологии их последовательностей с рецепторами эстрогена. Несколько исследований показали, что ERR могут индуцировать рост и пролиферацию клеток РМЖ и других видов рака, изменяя экспрессию онкогена в этих клетках [10]. Однако стоит отметить, что список клеточных путей и

молекул, на которые воздействует бисфенол А, постоянно расширяется [6].

Точно так же исследования по оценке клеток рака яичников показали, что воздействие химических веществ, разрушающих эндокринную систему, вызывает изменения в способе чтения ДНК (эпигенетические изменения), которые связаны с прогрессированием, распространением и устойчивостью к лечению. Также высокие дозы дизрапторов в организме человека могут вызывать аномальный рост поверхностного эпителия яичников. Рак яичников относительно редок, но очень смертелен: пятилетняя выживаемость составляет всего 10–20% [5]. Что касается бисфенола А, исследования *in vitro* показали, что данный эндокринный дизраптор стимулирует выработку фактора роста эндотелия сосудов и может влиять на стероидогенез гранулезных клеток и, следовательно, на репродуктивную активность [6].

Рак щитовидной железы – это наиболее часто диагностируемое злокачественное новообразование эндокринной системы. Неопластическая трансформация щитовидной железы может происходить либо в фолликулярных, либо в парафолликулярных клетках железы и может быть классифицирована на основе их статуса дифференцировки. Было высказано предположение, что нарушение гомеостаза щитовидной железы может лежать в основе процесса канцерогенеза, запускаемого загрязнителями окружающей среды. Структурная гомология некоторых токсикантов предполагает, что они конкурентно связываются с рецепторами тиреоидных гормонов, что приводит к снижению циркуляции тиреоидных гормонов и, как следствие, к аномальной пролиферации ткани щитовидной железы, что в конечном итоге заканчивается опухолью. Ряд соединений может образовывать хромосомные аддукты, потенциально обладающие мутагенными свойствами и вызывающие хромосомные aberrации. Сообщалось, что пестициды, нитраты и бензол повышают восприимчивость к поломкам хромосом. Нитраты, в частности, могут оказывать канцерогенное действие за счет перепроизводства оксида азота (NO), который, как известно, способствует нестабильности генома. Уровни NO повышаются в условиях гипоксии крови, потенциально вызванной гиперпродукцией нитритов, вызванной избыточным поглощением нитратов. Было высказано предположение, что нитраты могут также действовать как канцерогены, потенциально влияющие на функцию щитовидной железы. Фактически нитраты способны препятствовать поглощению йодида щитовидной железой и, следовательно, производству тиреоидных гормонов. Снижение тиреоидных гормонов вызывает компенсаторное увеличение тиреотропного гормона, что, в свою очередь, может вызвать гипертрофию и заболевания щитовидной железы, включая карциному, по крайней мере, согласно исследованиям на животных моделях [11]. Против этой гипотезы свидетельствует наблюдение, что во многих исследованиях связь между приемом нитратов и увеличением риска опухоли щитовидной железы не была продемонстрирована [12]. Используя совершенно

другой механизм, соединения, разрушающие щитовидную железу, такие как полибромированные дифениловые эфиры и полициклические ароматические углеводороды, могут способствовать развитию и прогрессированию опухоли, активируя ферменты цитохрома-P450, что приводит к повышению уровня активных форм кислорода и окислительному стрессу, что, в свою очередь, может способствовать онкогенным процессам. Со всем недавно было высказано предположение, что эпигенетические механизмы также имеют решающее значение в онкогенезе щитовидной железы [11].

Кроме того, эндокринные дизрапторы играют роль в снижении мужской фертильности, в частности в возникновении синдрома тестикулярной дисгенезии. Нарушение сперматогенеза, рак яичка, неопущение яичка и гипоспадию можно считать симптомами нарушения развития, тестикулярной дисгенезии, прогрессирующего заболевания вследствие неблагоприятного воздействия окружающей среды. Экспериментальные и эпидемиологические исследования показывают, что тестикулярная дисгенезия является результатом прерывания физиологического эмбрионального программирования и развития гонад во время внутриутробного развития. Как правило, при наиболее тяжелых формах наблюдается низкий уровень тестостерона в сыворотке и отмечается повышенный риск рака яичек по сравнению с более легкими формами [4].

Рак простаты – второй по распространенности рак среди мужчин, что может отражать повышенное воздействие окружающей среды на потенциальные канцерогены предстательной железы. Многие исследования обнаружили связь между бисфенолом А и повышенным риском рака простаты. Данные животных моделей показали, что гиперэкспрессии стероидных рецепторов AR достаточно для роста рака предстательной железы. Бисфенол А активирует мутантную версию рецептора андрогенов AR-T877A, что приводит к пролиферации клеток аденокарциномы предстательной железы. В высоких дозах бисфенол А, наоборот, может проявлять антипролиферативную активность, сопровождающуюся остановкой клеточного цикла при раке предстательной железы.

Колоректальный рак является третьим наиболее распространенным видом рака во всем мире и основной

причиной смерти от рака, особенно в развивающихся странах. Характер эпигенетических изменений при колоректальном раке предполагает связь с воздействием окружающей среды. Чен и соавт. (2015 г.) представили всестороннее протеомное исследование эффектов бисфенола А в клеточных линиях рака толстой кишки. Под воздействием эндокринного дизраптора экспрессия более 50 белков была значительно изменена в клеточных линиях колоректального рака. Эти белки были связаны со структурой и подвижностью клеток, клеточной пролиферацией, апоптозом, энергетическим метаболизмом и окислительным стрессом. Авторы сосредоточились на одном из наиболее доминирующих признаков рака толстой кишки и подтвердили, что бисфенол А может способствовать подвижности и инвазии клеток колоректального рака. Наиболее значительными изменениями, обнаруженными протеомным анализом в клетках рака толстой кишки после воздействия бисфенола А, были активация фасцина и эукариотического фактора инициации 4A-1 (TIF4A) и подавление цитокератина 8 (KRT8). Интересно, что экспрессия фасцина в клетках колоректального рака связана с плохим прогнозом [6].

Заключение

Эндокринные дизрапторы могут влиять на синтез, секрецию, транспорт, метаболизм, связывание или элиминацию эндогенных гормонов крови, обычно ответственных за тканевую и клеточный гомеостаз, процессы развития и размножения. Они распространены повсеместно и обнаруживаются в воздухе, почве, жидкостях организма, питьевой воде, продуктах питания, грудном молоке, косметике, бытовых товарах, электронных устройствах, текстиле и т.д. Воздействуя на организм, они оказывают негативное влияние на состояние здоровья человека, в том числе могут провоцировать развитие нейроэндокринных опухолей. Основной задачей на современном этапе является внедрение научных результатов исследований по дизрапторам в практическую среду с целью исключения их использования в потребительских товарах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. *The Lancet Oncology. Endocrine disruptors-the lessons (not) learned.* Lancet Oncol 2021; 22 (11): 1483. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00597-0
2. *New Insights into Mechanisms of Endocrine-Disrupting Chemicals in Thyroid Diseases: The Epigenetic Way.* Int J Environ Res Public Health. 2020; 17 (21): 7787. DOI: 10.3390/ijerph17217787
3. Stukenborg JB, Mitchell RT, Söder O. Endocrine disruptors and the male reproductive system. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2021; 35 (5): 101567. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101567
4. Lauretta R, Sansone A, Sansone M et al. Endocrine Disrupting Chemicals: Effects on Endocrine Glands. Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10: 178. DOI: 10.3389/fendo.2019.00178
5. <https://www.verywellhealth.com/endocrine-disruptors-and-role-in-cancer-4781570>
6. Hafezi SA, Abdel-Rahman WM. The Endocrine Disruptor Bisphenol A (BPA) Exerts a Wide Range of Effects in Carcinogenesis and Response to Therapy. Curr Mol Pharmacol 2019; 12 (3): 230–8. DOI: 10.2174/1874467212666190306164507
7. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ et al. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. Environ. Health Perspect 2010; 118: 1055–70.
8. Fenichel P, Chevalier N, Brucker-Davis F. Bisphenol A: an endocrine and metabolic disruptor. Ann. Endocrinol (Paris) 2013; 74: 211–20.
9. Song H, Zhang T, Yang P et al. Low doses of bisphenol A stimulate the proliferation of breast cancer cells via ERK1/2/ERRgamma signals. Toxicol In Vitro 2015; 30: 521–8.

10. Heckler MM, Thakor H, Schafer CC, Riggins RB. ERK/MAPK regulates ERRgamma expression, transcriptional activity and receptor-mediated tamoxifen resistance in ER+ breast cancer. *FEBS J* 2014; 281: 2431–42.
11. Pitto L, Gorini F, Bianchi F, Guzzolino E. New Insights into Mechanisms of Endocrine-Disrupting Chemicals in Thyroid Diseases: The Epigenetic Way. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 (21): 7787. DOI: 10.3390/ijerph17217787
12. Ward MH, Jones RR, Brender JD et al. Drinking water nitrate and human health: An updated review. *Int. J. Environ. Res. Health* 2018; 15: 1557. DOI: 10.3390/ijerph15071557

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Вейцман Инна Александровна – канд. мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет».

E-mail: inna_veits@mail.ru

Inna A. Veitsman – Cand. Sci. (Med.), Altai State Medical University. E-mail: inna_veits@mail.ru

Мазепа Светлана Игоревна – ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет».

E-mail: svetlana-mazepa@yandex.ru

Svetlana I. Mazepa – Altai State Medical University. E-mail: svetlana-mazepa@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.09.2022