

О.Б. Рудаков¹, Л.В. Рудакова²
**Обесогены – эндокринные дизрапторы:
распространение, методы контроля**

¹ФГБОУ ВО ВГТУ; ²ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Резюме. Рассмотрено влияние на здоровье человека некоторых экотоксикантов, поллютантов и контаминантов, которых объединяет свойство эндокринных дизрапторов провоцировать ожирение. Эти вещества – обесогены, благодаря антропогенному воздействию на окружающую среду, получили широкое распространение. Обсуждена актуальная задача обеспечения контроля обесогенов в окружающей среде. Показано, что наиболее эффективными для решения этой задачи являются хроматографические методы анализа.

Ключевые слова: обесогены, акриламид, фталаты, бисфенол А, полифторпроизводные углеводов, хроматографические методы анализа.

Актуальность. Ожирение является одной из наиболее значимых проблем здравоохранения, которая выросла до глобального масштаба и затрагивает практически все относительно благополучные страны. На сегодняшний день известно, что ожирение является не только результатом дисбаланса между потребляемой и расходуемой энергией [1-3]. Одной из причин ожирения являются химические вещества, загрязняющие окружающую среду – поллютанты, экотоксиканты и контаминанты, объединенные под термином «обесогены» [1-8]. Обесогены — это вещества, мешающие гормонам работать. Они способствуют развитию ожирения, увеличивая дифференциацию и размер адипоцитов, изменяя метаболическую установку или гормональную регуляцию аппетита и насыщения. Обесогены могут предрасполагать к увеличению массы тела, несмотря на ограничение потребления калорий и повышение физической активности за счет прямого токсического действия на эндокринную систему. Особенно опасно воздействие обесогенов в детском возрасте [1-3].

Наиболее резкий рост заболеваемости ожирением пришелся на последние десятилетия. В связи с этим растет потребность в понимании всех факторов, способствующих ожирению, с целью эффективного лечения и профилактики патологии и связанных с ней сопутствующих заболеваний [1].

На массу тела также оказывают влияние генетические и эпигенетические, в частности, фенотипические факторы. Известно около 40 генетических полиморфизмов, связанных с ожирением, но с ними связано не более 5 % ожирения. Диетологи связывают эпидемию избыточной массы тела с двумя причинами: с употреблением высококалорийной пищи и гиподинамией. В эндокринологии продолжается изучение эндокринных дизрапторов (разрушающих химических веществ; Endocrine disrupting chemicals — EDC), которые могут нарушать гормональный фон человека, приводя к увеличению роста случаев ожирения во всем мире [1-3].

Исследования показывают, что в ситуации равного доступа к пище ожирением страдает только часть людей. Люди с избыточной массой тела обычно потребляют больше продуктов с высоким содержанием жиров и углеводов и продолжают есть,

даже если они не голодны – это аддиктивное пищевое поведение. Этот факт говорит о различиях в биохимических процессах мозга, регулирующих пищевое поведение [1].

Так, на сегодняшний момент число детей с ожирением увеличивается с геометрической прогрессии. Парадокс: увеличение массы тела ребенка начинается с рождения и не может быть объяснено изменениями в рационе питания и физических нагрузках у детей. Эти факты доказывают, что именно младенчество или раннее детство являются важным моментом в установлении регуляции массы тела у взрослых [1].

Программирование развития (в утробе матери и в первые несколько лет жизни), связанное с избыточным питанием, гиподинамией и дополнительным воздействием окружающей среды в течение жизни, создает комбинацию, способствующую развитию эпидемии ожирения [1-3].

Теория обесогенов возникла на стыке двух направлений: исследований эндокринных дизрапторов (EDC) и науки о происхождении здоровья и болезней (Developmental Origins of Health and Disease — DOHaD) [1]. Как пишут авторы работы [1], воздействие эндокринных дизрапторов во время раннего развития увеличивает восприимчивость к таким заболеваниям, как бесплодие, астма, рак молочной железы и простаты, раннее половое созревание, иммунодефицит, сердечно-сосудистые и аутоиммунные заболевания, синдром дефицита внимания и гиперактивности. «Основой теории влияния обесогенов на развитие ожирения послужили данные о побочных эффектах некоторых лекарственных препаратов в виде увеличения массы тела. Так, у многих пациентов, принимавших психотропную терапию, наблюдается увеличение массы тела на 5—10 кг. Аналогичные наблюдения имеются при приеме оральных контрацептивов.

В эксперименте на мышах обесоген глутамат натрия вызывал увеличение массы животных и повышение экспрессии провоспалительных цитокинов и адипокинов – веществ, увеличивающих количество и размер жировых клеток. Таким образом, эти исследования предоставили доказательства того, что химические вещества могут нарушать обмен веществ и, как следствие, приводить к увеличению массы тела» [1]. В списке самых распространённых обесогенов оказались: бисфенол А, фталаты, пластиковые добавки - стабилизаторы, пластификаторы, антиокислители, пестициды, гербициды, нано- и микропластик, и т.д. Обесогены могут содержаться в воде, пыли, упаковке продуктов питания, средствах личной гигиены, бытовых вещах и чистящих средствах, попадать в пищевые продукты [1-8].

Например, бисфенол А используется в качестве мономера для изготовления эпоксидных смол, идущих для внутреннего покрытия консервных банок для еды и напитков, в производстве жёсткой пластмассы, из которой изготавливают бутылки для воды и контейнеры для пищи [5,7].

Акриламид — это химическое соединение, которое образуется при нагревании крахмалистых продуктов, таких как картофель и зерно. Он образуется при жарке, запекании, приготовлении на гриле или во фритюре. В основном содержится

акриламид в продуктах, приготовленных из картофеля, таких как картофель-фри, чипсы, картофельные крокеты и печёный картофель, а также в печенье, крекерах, поджаренном хлебе и кофе [9].

Обесогенами являются некоторые тяжёлые металлы, перфторалкильные и полифторалкильные химические вещества (PFAS) из губной помады и туши для ресниц, а также фталаты – сложные эфиры бензолдикарбоновых кислот, парабены, триклозан (компоненты зубных паст, мыла и дезодорантов).

Феномен действия обесогенов на организм некоторые ученые связывают с изменением «паттерна метилирования» ДНК, т.е. обесогены способны изменять геном.

Не смотря на выявленную проблему, в отечественной научной библиографической базе РИНЦ представлено лишь несколько публикаций, посвященных обесогенам. По всей видимости, этот термин еще не прижился среди химиков и экологов, хотя задачи изучения распространения в окружающей среде и разработки методов контроля этих веществ как экотоксикантов и контаминантов продолжают активно решаться.

По мнению авторов [1] «медицинской науке пока не до конца понятно, каким образом взаимодействуют обесогены и другие факторы, способствующие развитию ожирения, такие как стресс, характер рациона, физическая активность, генетическая предрасположенность, состояние микробиоты кишечника и т.д.». С точки зрения токсикологии обесогены зачастую имеют высокие значения ПДК, то есть, причиняют не очевидный химический вред для здоровья. В тоже время продолжительный и частый контакт с ними имеет накапливающиеся последствия, одним из которых является ожирение. Впрочем, их влияние отражается не только на весе, но и на здоровье организма в целом.

Несмотря на то, что гипотеза о существовании обесогенов известна с начала XXI века, научное сообщество только недавно приняло попытку изучить экотоксиканты и контаминанты с точки зрения этой гипотезы. Для этого около 40 исследователей из разных стран мира провели анализ примерно 1400 научных публикаций по проблеме ожирения. Установлено, что наибольший риск из всего многообразия обесогенов, вызывают бисфенолы, фталаты и функциональные производные перфторалканов (PFAS).

В течение многих лет PFAS считались инертными и не токсичными. Они широко применялись без всякой заботы об их влиянии на окружающую среду и необходимости их уничтожения. Такое отношение к ним наблюдалось до начала этого века, когда впервые была осознана степень глобального загрязнения перфторалкильными и полифторалкильными химическими соединениями [11].

Научные исследования показали их стойкость, способность к накоплению в биологическом материале. Широкое использование этих веществ привело к тому, что они стали обнаруживаться почти во всех объектах окружающей среды. Из-за способности PFAS не разрушаться, проникновение в эти объекты было обусловлено производственными процессами или попаданием химикатов из отходов. К классу

PFAS относятся более 4000 искусственно созданных веществ. В настоящее время они признаны в качестве потенциальных загрязнителей всей нашей планеты. Например, в 2018 году вышло исследование [4], в котором 621 участник с лишним весом придерживался разных диет. За первые шесть месяцев эксперимента добровольцы потеряли в среднем 6,3 килограмма. В следующие полтора участники набрали в среднем 2,7 килограмма. Исследование показало, что у людей, которые поправлялись сильнее других, был самый высокий уровень PFAS в крови. Они набрали примерно на 1,5–2 килограмма больше, чем те, у кого уровень PFAS был ниже.

Средства, содержащие перфторалкильные соединения (PFAS), широко использовались в различных отраслях промышленности на протяжении более 60 лет. Как следствие, PFAS стали накапливаться в окружающей среде. Появились научные данные об их вредном воздействии на живые организмы, включая человека.

Методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии на присутствие некоторых PFAS исследовано 93 образца пива (баварского, бельгийского и гессенского) [4]. При разработке метода предпринимались попытки определить 11 индивидуальных PFAS, но приемлемые по качеству результаты удалось получить только для 6 PFAS. Установлено, что 73 образца (78,5% от исследованных) содержали по меньшей мере одно PFAS в концентрации, превышающей пределы количественного определения (50 нг/л для перфторкапроновой кислоты и 5 нг/л для остальных PFAS).

Оценка риска для здоровья потребителей проведена по 2 соединениям: перфтороктановой кислоте (ПФОК) и перфтороктансульфонату (ПФОС), допустимое суточное поступление в организм человека для которых составляет 1500 и 150 нг/кг массы тела соотв. Максимальные концентрации ПФОК и ПФОС, выявленные в рамках данного исследования, составили 56,9 и 18,4 нг/л. При наихудшем сценарии (ежедневное потребление 3 л пива) суточное поступление этих PFAS в организм достигнет 2,44 и 0,79 нг/кг массы тела для ПФОК и ПФОС соответственно, что составляет менее 1% от допустимого, т.е. риск можно считать пренебрежимо малым.

Проводить контрольные испытания на людях, чтобы экспериментально доказать воздействие обесогенов, как минимум, неэтично. Но контролировать их содержание в окружающей среде, в материалах и продуктах – актуальная задача. Многочисленные пищевые добавки и антимикробные агенты действуют как эндокринные разрушители, незаметно изменяя работу гормонов, форму и размеры жировых клеток. Обесогены могут определять, сколько пищи необходимо для поддержания гомеостаза, тем самым повышая предрасположенность к ожирению, регулируя аппетит и чувство сытости после еды. Они влияют на состав микробиома и вызывают увеличение веса, ускоряя процесс поглощения калорий в кишечнике. Речь идёт не только о переработанной пище с усилителями вкуса и аромата, но и об упаковке для неё, средствах личной гигиены, бытовой химии, даже мебели и электронике. Скрытая опасность обесогенов состоит в том, что наибольшее влияние они оказывают на организм в процессе внутриутробного развития и в раннем детстве. Исследователь обесогенов, детский эндокринолог Роберт Х. Люстиг утверждал: «Чревоугодие и лень — это лишь

внешние проявления биохимических процессов, происходящих под поверхностью». Основываясь на полученных им данных, профессор отмечал, что от 15 до 20% случаев ожирения в современном мире могут иметь своей первопричиной воздействие химических токсинов.

Таблица – Хроматографические методы определения обесогенов [10-21].

Метод разделения	Методы детектирования	Определяемые обесогены
Капиллярная газожидкостная хроматография (КГЖХ)	Масс-спектрометр (МС), тандемный масс-спектрометр (МС/МС)	пестициды, гербициды, бисфенол А, нонилфенол, глицидиловые эфиры, 3- и 2-хлорпропандиолы
КГЖХ, парофазный газохроматографический анализ (ПФА), ПФА с масс-селективным детектором (ПФА-МС)	Пламенно-ионизационный детектор (ПИД), масс-селективный детектор (МС)	пестициды, гербициды, фунгициды
КГЖХ	Детектор электронного захвата (ДЭЗ)	Галогенсодержащие пестициды, инсектициды, гербициды, бисфенол А
Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)	МС, МС/МС	антибиотики, микотоксины, диоксины, инсектициды, PFAS
ВЭЖХ	спектрофотометрические детекторы (УФД, СФД), рефрактометрические детекторы (РМД), электрохимические детекторы (ЭХД), детекторы по светорассеянию испаренного образца (ELSD)	метаболиты ксенобиотиков, фенолы, эфиры фталатов, сульфаниламиды, фталаты
ВЭЖХ	Флуориметрический детектор	Макролиды, антибиотики
Ионная хроматография	ЭХД	Токсичные элементы, органические и неорганические ионы, глутамат натрия
Эксклюзионная хроматография	Рефрактометрический детектор (РМД)	наночастицы
Капиллярный электрофорез	ЭХД, СФД	органические и неорганические ионы, бисфенол А, PFAS
Тонкослойная хроматография (ТСХ)	Видеоденситометры, сканеры, фотокамеры, смартфоны, УФ-камеры	фенолы, бисфенол А
Гидродинамическая хроматография	РМД, СФД	наночастицы
Фракционирование в потоке в силовом поле (FFF)	РМД, СФД	наночастицы

Технические решения для анализа наличия перфторалкильных и полифторалкильных химических соединений в воде предложены американской фирмой Agilent Technologies, производящей хроматографы [10]. Анализировать содержание веществ этого класса затруднительно. По мере накопления знаний о PFAS и о потенциальном воздействии их на здоровье людей, многие проблемы остаются до сих пор неизученными. Стремясь помочь ученым и экологам всех стран мира решить прикладные задачи (ради получения безопасных и сохраняемых водных ресурсов,

доступных всем людям), фирма Agilent Technologies разработала протокол анализа содержания PFAS в питьевой воде с помощью жидкостного хроматографа, оснащенного 3-квадрупольным масс-спектрометром модели Agilent Ultivo (Agilent Ultivo triple quadrupole LC/MS), а именно, был разработан метод выделения PFAS при помощи твердофазной экстракции (ТФЭ) из питьевой воды (Agilent Offline Solid Phase Extraction) и их идентификации с использованием тандемной системы Agilent ЖХ/МС/МС (Agilent LC/MS/MS system) [10]. Однако этот протокол предназначен только для исследований (не для использования в целях медицинской диагностики).

Другие обесогены также целесообразно определять в окружающей среде, материалах и в продуктах питания методами хроматографии. Так для определения бисфенола А используют методы ВЭЖХ, ТСХ и КГЖХ (см. табл.) [11-13]. Хроматографическим методикам определения акриламида посвящены публикации [14-15]. Его определяют как методом ГЖХ, так и ВЭЖХ. Наиболее востребовано масс-спектрометрическое детектирование. Фталаты определяют в разных средах также хроматографическими методами [16-18]. Методики определения PFAS, кроме [10], представлены в работах [19-20]. Для определения наночастиц подходящими методами являются эксклюзионная хроматография (гельпроникающая), гидродинамическая хроматография и фракционирование в потоке в силовом поле (FFF). В случае ионогенных форм обесогенов востребованы методы ионной хроматографии и капиллярного электрофореза. В сводной таблице представлены возможности использования того или иного хроматографического метода по разделению и детектированию важнейших обесогенов.

Выводы. Полностью защититься от воздействия обесогенов в современной жизни невозможно, но есть несколько советов, как уменьшить их влияние: заменить посуду с антипригарным покрытием на посуду из нержавеющей стали или чугуна; не приобретать предметы с фталатами (они есть в пластиковой таре, игрушках, мыле, шампунях, бутылках с водой); не покупать продукты с бисфенолом А (BPA). Обычно он есть в пластике, например, в бутылках для воды и контейнерах для хранения продуктов. Из-за удобства использования трудно отказаться от пластиковых контейнеров для еды, рекомендуется по крайней мере не разогревать в пластике еду: это приводит к высвобождению вредных химических веществ и миграции их в пищу. Современное жилище содержит мебель и материалы, из которых также мигрируют обесогены, следовательно, надо регулярно и хорошо проветривать помещение.

Необходима валидация и широкое внедрение инструментальных, в первую очередь, хроматографических методов с масс-спектрометрическим способом детектирования для оценки содержания обесогенов в окружающей среде, материалах, воде и пищевых продуктах в лабораториях Роспотребнадзора.

Литература / References.

1. Драпкина О. М. Ким О. Т. Обесогены: каким образом ожирение связано с экологической обстановкой? // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 82-88. – DOI 10.17116/profmed20212402182.
2. Sh. Perry. Obesogens And Obesity: why your home needs a detox more than you do

//www.gennev.com

3. Heindel J. J., Blumberg B. Environmental Obesogens: Mechanisms and Controversies // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2019. – 1(59). – P. 89–106. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021304
4. Gang Liu, Klodian Dhana, Jeremy D. Furtado, and al. Perfluoroalkyl substances and changes in body weight and resting metabolic rate in response to weight-loss diets: A prospective study // *PLoS medicine*. 2018. 2(13). DOI 10.1371/journal.pmed.1002502
5. Рудаков, О. Б. Бисфенол А: с чем его едят? / О. Б. Рудаков, Л. В. Рудакова // *Переработка молока.* – 2019. – № 6(236). – С. 24-26. – DOI 10.33465/2222-5455-2019-6-24-26.
6. Рудаков, О. Б. Наночастицы из пластика - актуальный контаминант пищевой продукции / О. Б. Рудаков, Л. В. Рудакова // *Мясные технологии.* – 2019. – № 10(202). – С. 48-51. – DOI 10.33465/2308-2941-2019-10-48-51.
7. Рудаков, О. Б. Опасен ли Бисфенол А в консервах? / О. Б. Рудаков, Л. В. Рудакова // *Мясные технологии.* – 2019. – № 7(199). – С. 24-27. – DOI 10.33465/2308-2941-2019-7-24-27.
8. Лебедева Е.Н., Красиков С.И., Чеснокова Л.А. Адипопатия как дисфункциональные нарушения жировой ткани и их связь с загрязнением окружающей среды // *Урбанизация и социум.* – 2013. – №2. – С.34-40.
9. Куликов К. В чем опасность картофеля. <https://argumenti.ru/opinion/2022/07/779498>
10. Борьба с перфторалкильными и полифторалкильными веществами (PFAS) – признанными «вечными химическими загрязнителями окружающей среды». <https://gluvexlab.com>
11. Метод газовой хромато-масс-спектрометрии для определения свободного бисфенола А в этанольных экстрактах / Я. О. Рудаков, В. Ф. Селеменев, Н. В. Шелехова [и др.] // *Сорбционные и хроматографические процессы.* – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 6-17. – DOI 10.17308/sorpchrom.2023.23/10989.
12. Хроматографические методы определения свободного бисфенола А в технической и пищевой продукции / Я. О. Рудаков, В. Ф. Селеменев, А. М. Хорохордин, А. А. Волков // *Сорбционные и хроматографические процессы.* – 2023. – Т. 23. – № 4. – С. 642-656. – DOI 10.17308/sorpchrom.2023.23/11572.
13. Контроль отверждения эпоксидной смолы по содержанию свободного бисфенола А методом ТСХ / О. Б. Рудаков, Е. А. Хорохордина, С. С. Глазков [и др.] // *Аналитика и контроль.* – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 135-143. – DOI 10.15826/analitika.2017.21.2.004.
14. Кремко, Л. М. Определение акриламида в питьевой воде методом газожидкостной хроматографии / Л. М. Кремко, О. В. Саракач, А. И. Докутович // *Здоровье и окружающая среда.* – 2013. – № 23. – С. 284-288.
15. Лопушанская, Е. М. Определение акриламида в воде методом ВЭЖХ/МС для обеспечения контроля качества питьевой воды / Е. М. Лопушанская, И. Б. Максакова, А. И. Крылов // *Вода: химия и экология.* – 2017. – № 10(112). – С. 62-67.
16. Турнаев, В. А. Хроматографические методы определения фталатов в поверхностных и питьевых водах / В. А. Турнаев, П. Ю. Третьяков, Е. А. Турнаева // *Вестник Тюменского государственного университета. Экология и природопользование.* – 2007. – № 3. – С. 139-146.
17. Холова А. Р. Методы определения фталатов в воде // *Вестник молодого ученого УГНТУ.* – 2016. – № 3(7). – С. 75-83.
18. Содержание фталатов в спиртных напитках / Н. В. Шелехова, Л. В. Римарева, Т. М. Шелехова [и др.] // *Пищевая промышленность.* – 2017. – № 4. – С. 53-55.
19. Применение хромато-масс-спектрометра высокого разрешения LTQ ORBITRAP для определения перфторкислот в природной воде с использованием традиционного твердофазного и металл-аффинного сорбентов: разработка и оптимизация метода / Е. Н. Чернова, О. А. Кельдиева, В. Г. Гладилович [и др.] // *Научное приборостроение.* – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 30-37.
20. Stahl T., Hofmann A., Collen M., Falk S., Brunn H. Analysis of selected perfluoroalkyl substances (PFASs) in beer to evaluate the effect of beer consumption on human PFAS exposure: a pilot study // *European Food Research and Technology.* 2014. - Vol.238. - N 3.- P. 443-449.
21. Рудаков, О. Б. Тренды в хроматографическом контроле качества молочной продукции / О. Б. Рудаков, Л. В. Рудакова, К. К. Полянский // *Молочная промышленность.* – 2018. – № 2. – С.

Abstract.

O.B. Rudakov¹, L.V. Rudakova²

Desogens are endocrine disruptors: distribution, control methods

¹Voronezh State Technical University; ²Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko

The article examines the effect on human health of some ecotoxicants, pollutants and contaminants, which are united by the property of endocrine disruptors to provoke obesity. These substances are obesogens, due to the anthropogenic impact on the environment, have become widespread. The urgent task of ensuring the control of desogens in the environment is discussed. Chromatographic methods are the most appropriate for this purpose.

Keywords: obesogens, acrylamide, phthalates, bisphenol A, polyfluorinated derivatives of hydrocarbons, chromatographic methods.

Сведения об авторах: Рудаков Олег Борисович - доктор хим. наук, профессор, заведующий кафедрой химии и химической технологии материалов Воронежского государственного технического университета, rudakov@vgasu.vrn.ru; Рудакова Людмила Васильевна - доктор хим. наук, заведующая кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского государственного медицинского университета. им. Н.Н. Бурденко, pharmchem.vgma@mail.ru