

2 ($5,2\% \pm 3,2SD$ и $8,5\% \pm 2,2SD$ соответственно; $p < 0,001$). В то же время число остеоцитов (ОЦ) было значительно выше у больных СД типа 2 ($86,3\% \pm 3,8SD$) по сравнению с больными СД типа 1 ($18,2\% \pm 2,9SD$; $p < 0,001$). При этом у пациентов с СД типа 1 преобладающим функциональным состоянием ОБ и ОК являлись гипертрофия и гиперплазия, тогда как состояние ОЦ было без особенностей. В противоположность этому при СД типа 2 ОБ и ОК находились в состоянии атрофии и частичной деструкции, а ОЦ — в состоянии гипертрофии и гиперплазии.

При определении состояния волокнистых структур новообразованной кости более упорядоченным расположением отличались волокна у больных СД типа 2. У этих же пациентов в образцах костной ткани определялось большое количество грануляционной ткани. Иммуногистохимическое исследование качественного состава волокон продемонстрировало, что у больных СД типа 1 преобладающим является коллаген типа 3 (эмбриональный), а у больных СД типа 2 — коллаген типа 1. Было выявлено также, что у пациентов с СД типа 1 в состав волокон входит большее количество фибронектина, чем у пациентов с СД типа 2. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что при СД типа 1 определяющим типом резорбции костной ткани является остеокластическая резорбция по лакунарному типу, в то время как при СД типа 2 преобладают периостеоцитарный остеолитический и гладкая резорбция.

Разнообразие гистологических картин, наблюдаемых при микроскопическом изучении костной ткани, определяется степенью ее зрелости, уровнем минерализации, характером и интенсивностью выполняемой нагрузки, гормональным фоном, возрастом человека, соотношением между непрерывно протекающими процессами костеобразования и костеразрушения и многими другими факторами [5]. Извращение остеосинтеза с нарушением количественных соотношений между клетками и межклеточным веществом, задержка формирования костной ткани могут наблюдаться на любом из эта-

пов остеогенеза. Полученные результаты подтверждают выдвинутую в последнее время гипотезу о различном патогенезе осложнений у пациентов с СД типов 1 и 2. Кроме того, данные исследования дают основание для выработки дифференцированных подходов к медикаментозному лечению ДООП у пациентов с разными типами СД. Детальное изучение механизмов нарушений костного метаболизма у больных с ДООП с помощью патогенетически обоснованных методик позволит разработать современный алгоритм диагностики и лечения синдрома диабетической стопы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамбахер М. А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: Мысли, которые приходят в голову. — Базель, 1996.
2. Синдром диабетической стопы / Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. — М., 1998.
3. Ермакова И. П., Пронченко И. А. // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 1. — С. 24—27.
4. Мылов Н. М. // Там же. — № 3. — С. 7—8.
5. Некачалов В. В. Патология костей и суставов: Руководство. — СПб., 2000. — С. 288.
6. Ревелл П. А. Патология кости: Пер. с англ. — М., 1993. — С. 368.
7. Риззз Б. Л., Мелтон III Л. Дж. Остеопороз: Пер. с англ. — М.; СПб., 2000.
8. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. — М., 1996. — С. 208.
9. Чечуриц П. Е., Аметов А. С. Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 1. — С. 2—5.
10. Beltran J. // Magn. reson. Imaging Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 3, N 4. — P. 743—751.
11. Boulton A. J. M., Connor H., Cavanagh P. R. The Foot in Diabetes. — 2000.
12. Childs M., Armstrong D. G., Edelson G. W. // J. Foot Ankle Surg. — 1998. Sep-Oct; Vol. 37, N 5. — P. 437—439.
13. Cristenson R. H. // Clin. Biochem. — 1997. — Vol. 30. — P. 573—593.
14. Edmonds M. E. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 15, N 4. — P. 889—891.
15. Forst T., Pfitzner A., Kann P. et al. // Diabet. Med. — 1995. — Vol. 12, N 10. — P. 874—879.
16. Olmos J. M., Perez-Castrillon J. L., Garsia M. T. et al. // Bone and Mineral. — 1994. — Vol. 26, N 1. — P. 1—8.
17. Yuh W. T., Corson J. D. et al. // Am. J. Roentgenol. — 1989. — Vol. 152. — P. 795—800.

Поступила 26.09.01

© Н. П. ГОНЧАРОВ, 2002

УДК 616.699-02:614.7

Н. П. Гончаров

ЭНДОКРИННЫЕ ДИСРАПТЕРЫ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Загрязнение окружающей среды различными химическими соединениями достигло угрожающего уровня и носит глобальный планетный характер. В настоящее время более 80 тыс. химических соединений широко используются в промышленности, сельском хозяйстве и других сферах человеческой деятельности. Ежегодно производится около 1000 новых соединений. Незначительная часть из них оценивается на возможное вредное воздействие на здоровье человека. Нет целенаправленных программ по оценке воздействия химических ве-

ществ на репродуктивную функцию и развитие. В табл. 1 приведен список соединений, повреждающих репродуктивную систему. Все случаи повреждения репродуктивной системы определенными химическими соединениями были обнаружены совершенно случайно.

В последние 2 десятилетия появились глобальные признаки ухудшения репродуктивного здоровья, включая репродуктивное здоровье мужского организма. Давно известно, что репродуктивная система мужчин уязвима для ряда повреждающих

Таблица 1

Некоторые гормонально-активные химические соединения и другие факторы, нарушающие функцию репродуктивной системы

- **Фенольные соединения:**
нонилфенол, тритон X-100, бисфенол А.
- **Фталаты (эфиры фолиевой кислоты):**
(ди-(2-этилгексил) фталат (DEHP), бутилбензилфталат (BBP))
- **Химические соединения с очень выраженным эстрогенным действием:** этилстильбэстрол
- **Диоксины и диоксиноподобные соединения:**
полихлорированные дибензо-пара-диоксины (PCDD) (7 основных изомеров), полихлорированные дибензофураны (PCDF), полихлорированные буфенилы (PCB).
- **ДДТ и его производные:** 1,1-бис (4-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан (β -p-DDT), 2,2-бис(4-хлорфенил)-1,1-дихлорэтан (p,p-DDT), 2,2-бис(4-хлорфенил)-1,1-дихлорэтилен (p,p-DDE).
- **Другие химические соединения**
- **Металлы:**
свинец, хром, магний, ртуть и ее неорганические и органические производные, кадмий.
- **Органические растворители (дисульфид углерода, этиленгликоль, полиэтиленгликоль:**
хлоропропен, дибромхлоропропен (DBCP), дибромэтилен, 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота, 2,4,5-трихлорфеноксиуксусная кислота.
- **Пестициды:**
DBCP (1,2-дибромо-3-хлорпропан), хлордекон и др.
- **Физические агенты:**
ионизирующее излучение, микроволновое излучение, тепловое воздействие и др.

факторов внешней среды обитания человека. К ним относятся радиационное излучение, лекарственные препараты, химические вещества, а также образ жизни отдельного человека и популяции в целом в условиях современного общества. Прежде всего это касается индустриальных стран, где антропогенные факторы стремительно меняют состояние биосферы. Опубликованы данные об ухудшении качества мужской гаметы — сперматозоидов. По данным сотрудников авторитетной группы ученых в Дании, с середины XX века снизилось наполовину (со 100 млн до 50 млн) число сперматозоидов в эякуляте [6]. В отдельных скандинавских странах частота рака яичек за последние годы увеличилась более чем в 3 раза [16]. Выросла частота врожденных нарушений в различных отделах репродуктивной системы мальчиков.

Большинство доказательств повреждающего влияния ряда факторов внешней среды на репродуктивную систему получено в эксперименте на лабораторных животных, а также на основании наблюдений за различными дикими животными, рыбами, птицами. Прямых доказательств специфического влияния факторов окружающей среды на репродуктивное здоровье человека значительно меньше. Тем не менее на примере использования диэтилстильбэстрола (DES) такие доказательства получены. Как известно, DES был синтезирован несколько десятилетий назад и очень широко использовался в 60-е годы для лечения невынашивания беременности, связанной с недостаточной продукцией гормона фетоплацентарной системы — эстриола. Хотя DES не является по своей химической структуре стероидом (эстрогеном), он с высокой афинностью связывается эстрогеновыми рецепторами и тем самым оказывает мощное эстрогенное действие на ткани-мишени. В США было пролечено этим препаратом более 5 млн беремен-

ных женщин. Популяционные исследования [9, 10] показали, что у мальчиков, родившихся от таких матерей, наблюдается повышенная частота различных нарушений в репродуктивной системе, которые затрагивали и сперматогенез. Количество сперматозоидов у таких мальчиков было снижено.

Повреждающее влияние вредных факторов у младенцев может проявляться врожденными нарушениями репродуктивной системы, а позже у подростков и взрослых — сопровождаться функциональными нарушениями на уровне как гонад, так и их гормональной регуляции. Изменения в репродуктивной системе в пренатальный период у плода в зависимости от характера повреждающего фактора могут носить временный, обратимый характер, а ее повреждение у взрослых, как правило, вызывает необратимые изменения. Диагностика таких нарушений затруднена, так как больные в зависимости от их возраста и характера патологии посещают различных специалистов, чаще педиатров, урологов или андрологов, что не позволяет идентифицировать этиологический фактор, а он может быть общим, проявляя патогенное действие в пренатальный период развития и приводя к крипторхизму, раку яичек или бесплодию и как результат к нарушению сперматогенеза в постнатальный период.

Наиболее убедителен пример воздействия DES на плод беременных женщин. W. Gill и соавт. [10] провели динамическое наблюдение за 308 мальчиками, родившимися от матерей, получавших DES, и 307 мужчинами контрольной группы. Оказалось, что в контрольной группе нарушения в репродуктивной системе не превышали 7,8%, тогда как в исследуемой группе они составляли 31,5%. При этом регистрировали крипторхизм [20], рак яичек [23], варикоцеле и анорхию [19]. Частота названных нарушений была выше, когда женщина получала DES в начальные сроки беременности. Ряд авторов [7, 9, 26] провели исследование спермы у 88 мужчин, родившихся от матерей, получавших DES, и 85 мужчин контрольной группы. Оказалось, что концентрация сперматозоидов в первой группе не превышала 83 млн/мл, а в контрольной группе составила 123 млн/мл. В исследуемой группе было снижено и количество подвижных сперматозоидов, а также существенно изменена их морфоструктура, что ведет к развитию субфертильности. Приведенные данные достаточно наглядно свидетельствуют о влиянии химических веществ, в частности DES, на органогенез.

Чувствительность формирования репродуктивной системы плода к внешним воздействиям определяется стадиями его развития. Недифференцированная гонада на 4-й неделе развития зародыша состоит, как известно, из 3 типов клеток, которые позже у мужского плода обеспечивают формирование клеток Сертоли, стромальных, или интерстициальных, клеток и герминативных клеток. Дифференцировка гонад в семенник, но не в яичник обусловлена генетически. Количество клеток Сертоли достигает оптимального уровня к концу беременности, окончательно их формирование завершается к периоду пубертата. Их размножение регулируется гипофизарным фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ). Поскольку клетки Сертоли

обеспечивают развитие сперматозоидов, то их количество определяет и качественный параметр сперматогенеза, а в конечном итоге количество сперматозоидов в эякуляте. Вот почему факторы, приводящие к ингибированию продукции ФСГ вызывают уменьшение числа клеток Сертоли и как следствие уменьшение количества вырабатываемых сперматозоидов.

Развитие герминативных клеток имеет различие в формировании пола. В случае нормального мужского плода, где имеется достаточное количество клеток Сертоли, примордиальные герминативные клетки под влиянием ингибирующего мейоз фактора дифференцируются и через стадию гомоцитов превращаются в сперматогонии. При развитии плода по женскому типу в отсутствие ингибитора герминативные клетки входят в стадию мейоза. Поэтому в случае формирования плода мужского пола недостаточное количество клеток Сертоли может явиться основной причиной формирования карциномы семенника *in situ* и(или) нарушения сперматогенеза — уменьшения количества сперматозоидов.

Формирование вторичных половых структур определяется гормонами, которые секретируются сформировавшимися яичками. Клетки Лейдига обеспечивают синтез тестостерона, который при взаимодействии с рецепторами обеспечивает трансформацию вольвиевого протока в эпидидимус, развитие семенных канальцев, семявыносящего протока и семенных пузырьков. При участии в тканях мишеней 5α -редуктазы тестостерон в свою очередь превращается в 5α -дигидротестостерон, который обеспечивает формирование полового члена, мошонки и пенальной уретры. Выработка тестостерона эмбрионом в период половой дифференцировки контролируется хорионическим гонадотропином плаценты и в меньшей степени — лютеинизирующим гормоном (ЛГ). В дальнейшем, по завершении этого процесса контроль за синтезом тестостерона осуществляется ЛГ, и формируется система обратной связи по мере появления ароматазной активности, катализирующей образование эстрадиола. Нарушение образования тестостерона в результате внутренних (генетических) или внешних факторов приводит к нарушению репродуктивной системы. Например, снижение секреции тестостерона яичком плода приводит к гипоспадии. Процесс опускания яичек гормонально-зависим. Регуляция абдоминального отрезка этого процесса мало изучена, а прохождение яичек через паховый канал в мошонку определяется уровнем продукции тестостерона. Его снижение приводит к крипторхизму.

Наиболее уязвимым к повреждающему действию эндокринных дисраптеров является период половой дифференцировки плода. Обычно химические вещества вмешиваются посредством двух механизмов: они имитируют биологические эффекты эндогенного гормона или изменяют оптимальный уровень того или иного гормона. Например, химические соединения, которые обладают антиандрогенными свойствами, могут препятствовать проявлению специфического действия тестостерона [13]. В этом случае результатом будет фе-

Таблица 2

Механизмы действия гормонально-активных химических соединений окружающей среды.

- Связывание с рецепторами эстрогенов и последующая активация (эстрогеноподобное действие).
- Связывание с рецепторами эстрогенов без активации (антиэстрогенное действие).
- Связывание с рецепторами ароматических углеводородов (AhR) и последующее изменение биосинтеза цитохрома P-450.
- Связывание с рецепторами андрогенов (андрогенное либо антиандрогенное действие).
- Модификация метаболизма собственных гормонов
- Изменение количества гормональных рецепторов в клетках.
- Изменение биосинтеза гормонов за счет вмешательства в сигнальные системы.

минизация развития плода. Вещества с эстрогенной активностью могут снижать продукцию гонадотропинов гипофизом, нарушая тем самым механизм обратной связи в системе тестостерон—гипофиз, что приводит к снижению секреции тестостерона и как следствие к понижению его влияния на ткани и органы-мишени. Поэтому дисбаланс в соотношении эстрогенов и андрогенов может нарушить половое развитие и вести к врожденным порокам, а в период половой зрелости может сопровождаться нарушением сперматогенеза.

В эксперименте было убедительно показано, что ряд факторов окружающей среды может приводить к изменению баланса стероидных гормонов, что ведет к нарушению репродуктивной функции с различным уровнем ее поражения. Наиболее распространено и приемлемо следующее определение понятия "эндокринные дисраптеры": экзогенные соединения, которые являются причиной неблагоприятного воздействия на здоровье интактного организма или его потомства как результат изменения эндокринной функции [4]. Более правильное определение — гормонально-активные соединения окружающей среды. При этом эндокринные нарушения могут проявляться на разных уровнях: синтез гормонов, их транспорт и метаболизм, выведение гормонов из организма через почки и желудочно-кишечный тракт. Достаточно много исследований посвящено изучению механизма действия на эндокринную систему гормонально-активных соединений окружающей среды, которые могут давать прямой эффект агонистов и антагонистов. Кроме этого, они могут воспроизводить биологическое действие стероидных гормонов не через внутриклеточный механизм, а через протеинкиназу, цАМФ и кальций и тем самым изменять эндокринную функцию [15] (табл. 2). Что касается наиболее уязвимого звена в репродуктивной системе — сперматогенеза, то определенные экзогенные соединения могут не только вмешиваться в регуляцию гипоталамо-гипофизарно-тестикулярного комплекса, но и нарушать аутокринные и паракринные механизмы регуляции сперматогенеза. При этом нарушается взаимодействие клеток Сертоли, герминативных клеток, клеток Лейдига, перитубулярных клеток и других элементов семенника.

Наиболее наглядно прямое химическое воздействие на репродуктивную систему можно продемонстрировать на примере простого по химической конструкции 1,2-дибромо-3-хлоропропана

(ДВСП). Данное соединение на протяжении 22 лет, вплоть до 1977 г. широко использовали в качестве эффективного средства для борьбы с личинками и комарами. ДВСП рассматривалось как соединение нетоксичное для животных и человека. Через 15 лет с момента организации его производства у рабочих химического завода было обнаружено отсутствие фертильности [17, 25]. У 78% рабочих, контактирующих на заводе ДВСП, были найдены серьезные нарушения сперматогенеза, вплоть до азооспермии. Рабочие, меньше контактирующие с ДВСП, имели олигозооспермию. При биопсии тестикул была найдена избирательная атрофия клеток герминального эпителия. Нарушение сперматогенеза сопровождалось повышением в крови уровня ФСГ, а в случаях более длительного контакта с ДВСП — и уровня ЛГ, что свидетельствует о нарушении функции и клеток Лейдига. После прекращения контакта с ДВСП сперматогенез у рабочих постепенно восстанавливался, причем более быстро в случае олигозооспермии. Процентное соотношение детей, родившихся у рабочих-мужчин с нарушенным сперматогенезом, по генетическому полу смещалось в пользу девочек: мальчиков рождалось только 35%, тогда как без контакта с ДВСП — 52,9, т. е. соотношение было обычным, нормальным.

Т. Torkelson и соавт. [22] продемонстрировали, что ДВСП даже в небольших дозах и короткой экспозиции приводит к нарушению сперматогенеза, изменению морфологической структуры сперматозоида и уменьшению размера семенников. Тестостерон наряду с ФСГ, как известно, необходим для обеспечения нормального процесса сперматогенеза. Поэтому нарушение функции клеток Лейдига и уменьшение продукции тестостерона может приводить к дегенерации сперматозидов и сперматид. К любому химическому воздействию наиболее чувствительны клетки герминативного эпителия. Необходимо отметить, что клетки Сертоли и клетки Лейдига также чувствительны к повреждающему воздействию химических агентов, однако нарушение их функции связано с поломкой биохимических процессов, при этом герминативные клетки погибают. Наиболее уязвима к действию химических соединений репродуктивная система в ранний пренатальный период и особенно на стадии половой дифференцировки.

За последние годы проведен ряд направленных эпидемиологических исследований как в США, так и в европейских странах, которые однозначно показали увеличение за последнее десятилетие в человеческой популяции частоты патологии репродуктивной системы. К наиболее частой патологии репродуктивной системы относятся рак яичек, крипторхизм, гипоспадия, нарушение сперматогенеза и изменение соотношения рождающихся мальчиков и девочек.

Развитие тестикулярного рака при воздействии определенных химических соединений является следствием их вмешательства в процесс половой дифференцировки на ранних стадиях развития плода. Как правило, в 95% случаев опухоль исходит из герминативных клеток. Частота рака увеличилась за последние 50 лет в ряде стран мира [1, 23], где ведется регистр данной патологии. Как извест-

но, рак яичка преимущественно поражает мужчин молодого репродуктивного возраста (25—40 лет). Этим он отличается от других злокачественных опухолей, которые возникают и доминируют в пожилом возрасте. Поздняя диагностика рака яичка или его неадекватная терапия приводят, как правило, к фатальному исходу. Необходимо особо подчеркнуть, что частота рака яичек различается в странах Западной Европы и является наиболее высокой в Дании, где она увеличилась за последние 40 лет в 3—4 раза [16]. В соседней Финляндии, например, заболеваемость раком яичек в 5 раз ниже.

Гипоспадия у новорожденных встречается с частотой от 0,4 до 41 случая на 10 000 новорожденных [21]. Проспективные исследования, проведенные в Англии, показали, что на протяжении 1964—1983 гг. частота этой патологии возросла с 14,7 до 36 случаев на 10 000 новорожденных. Согласно данным регистра, в США число случаев гипоспадии увеличилось с 1970 по 1993 г. с 20 до 40 на 10 000 новорожденных.

Частота крипторхизма, как и других выше названных нарушений, по данным ряда авторов, также увеличивается. Так, по данным J. Torgare и соавт. [23], частота случаев крипторхизма может колебаться на 1-м году жизни от 0,03 до 3,4%, у школьников и новобранцев — от 0,16 до 13,4%. По данным исследователей Великобритании, при обследовании 7,5 тыс. мальчиков в 1984—1988 гг. отмечено, что частота крипторхизма стала существенно выше по сравнению с 1950 г. [3, 18]. Она увеличилась у мальчиков в возрасте 3 мес с 1,7 до 5,2%. При этом методология и техника обследования были одинаковы, что очень важно для постановки диагноза крипторхизма. Необходимо помнить, что во многих случаях неправильная техника обследования ведет к занижению или завышению случаев выявления данной патологии.

Большинство исследователей связывают увеличение частоты крипторхизма с влиянием неблагоприятных факторов (прежде всего химических) окружающей среды на эндокринную систему, гормоны которой обеспечивают весь механизм опускания яичек в мошонку.

Сперматогенез

В последние годы широко обсуждается проблема, связанная с возможным нарушением качества сперматозоидов, которое отражает весь комплекс нарастающих нарушений в репродуктивной системе. Своеобразным "детонатором" послужила работа E. Carlsen и соавт. [6], выполненная под руководством проф. Скакобека (Копенгаген, Дания). Ее авторы провели ретроспективное исследование, используя метаанализ. Они проанализировали данные спермограмм 61 лаборатории из разных стран мира, опубликованных с 1938 по 1990 г. и пришли к выводу о снижении количества сперматозоидов со 100 млн до 50 млн/мл эякулята. Ряд авторов провели реанализ данных, полученных E. Carlsen и соавт., и не согласились с их выводами, однако отметили существенную географическую разницу как в Европе, так и в США [8, 11]. При этом была выявлена необычная ситуация в Финляндии. У муж-

чин Финляндии количество сперматозоидов было значительно выше по сравнению с мужчинами других стран, в том числе и соседних скандинавских [12]. В других регионах мира зарегистрирована общая закономерность: уменьшение продукции сперматозоидов, особенно у мужчин, родившихся в последние годы [8, 11]. Ухудшение процесса сперматогенеза согласуется с концепцией повреждающего влияния в ранний период жизни гормонально-активных химических соединений.

Повреждение репродуктивной системы гормонально-активными химическими соединениями может приводить к нарушению соотношения в популяции числа родившихся мальчиков и девочек с уменьшением числа мальчиков [12]. Количество таких наблюдений ограничено. Однако случай с аварией на химическом заводе в Севезо (Италия) подтвердил данное предположение. Авария сопровождалась большим выбросом диоксинов и контаминацией значительной территории города. Через 9 мес с момента аварии, с апреля 1977 г. по декабрь 1984 г. количество родившихся мальчиков начало уменьшаться и снизилось до 35% у супружеских пар, проживавших в сильно загрязненном районе города. При этом была доказана прямо пропорциональная зависимость от степени загрязнения. В дальнейшем, в 1985—1994 гг. соотношение мальчиков и девочек постепенно выравнивалось (различие не было статистически значимым) [14]. Уменьшение величины соотношения родившихся мальчиков и девочек зафиксировано в Нидерландах [24], Германии [5]. Исследователями Канады показано влияние на это явление географического фактора [2].

Заключение

На протяжении десятилетий в результате интенсивной антропогенной активности индустриально развитых стран тысячи химических соединений попадают в окружающую среду. Практически все они не исследуются на возможное патогенное воздействие на репродуктивную систему человека. Как видно из краткого обзора лишь небольшая группа химических соединений изучена и выявлено их пагубное влияние на состояние различных звеньев репродуктивной системы, включая сперматогенез. Особенно активное патогенное действие установлено для диоксинов и диоксиноподобных соединений, пестицидов, гербицидов. Все эти соединения и другие химические вещества с подобным влиянием на репродуктивную систему получили название гормонально-активных соединений

окружающей среды. Именно с их выбросом в биосферу связывают рост таких патологий, как рак яичка, крипторхизм, гипоспадия и ухудшение качества мужской гаметы. При выявлении причины нарушений необходимо учитывать возможное влияние факторов окружающей среды, что определяется экологической обстановкой проживания больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adami H., Bergstrom R., Mohnner M. et al. // *Int. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 59. — P. 33—38.
2. Ailla B. B., Brant R., Seiden J. E., Jarrelly J. F. // *Can. Med. Assoc. J.* — 1997. — Vol. 156. — P. 37—40.
3. Ansell P. E., Bennett V., Bull D. et al. // *Arch. Dis. Childh.* — 1992. — Vol. 67. — P. 892—899.
4. Bergman A., Brandt I., Brouwer B. et al. // A. Bergman. Anonymous Weybridge. United Kingdom, 1—125. 1996.
5. Broman K., Jockel K. // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 804—805.
6. Carlsen E., Givercman A., Keiding N. et al. // *Br. Med. J.* — 1992. — Vol. 305. — P. 609—613.
7. Dieckmann W. J., Davis M. E., Rynkiewicz L. M. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1953. — Vol. 66. — P. 1062.
8. Fisch H., Goluboff E. T., Olson J. H. et al. // *Fertil. and Steril.* — 1996. — Vol. 65. — P. 1009—1014.
9. Gill W. B., Schumacher G. F. B., Bibbo M. // *Intrauterine Exposure to Diethylstilbestrol in the Human* / Ed. A. L. Herbst. — Chicago, 1978. — P. 53.
10. Gill W. B., Schumacher G. F., Bibbo M. et al. // *J. Urol. (Baltimore).* — 1979. — Vol. 122. — P. 36—39.
11. Irvine S., Cawood E., Richardson D. et al. // *Br. Med. J.* — 1996. — Vol. 312. — P. 467—471.
12. James W. H. // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347. — P. 773.
13. Kelce W. R., Wilson E. M. // *J. Mol. Med.* — 1977. — Vol. 75. — P. 198—207.
14. Mocarelli P., Brambilla P., Gerthoux P. M. et al. // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P. 409.
15. O'Malley B. W., Schrader W. T., Mani S. et al. // *Rec. Prog. Horm. Res.* — 1995. — Vol. 50. — P. 33—347.
16. Osterlind A. // *Br. J. Cancer.* — 1986. — Vol. 53. — P. 501—505.
17. Potashnic G., Ben-Aderet N., Israeli R. et al. // *Fertil. Steril.* — 1978. — Vol. 30. — P. 444—447.
18. Scorer C. G. // *Arch. Dis. Childh.* — 1964. — Vol. 39. — P. 605—609.
19. Stenchever M. A., Williamson R. A., Leonard J. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1981. — Vol. 140. — P. 186—193.
20. Stillman R. J. // *Ibid.* — 1982. — Vol. 142. — P. 905—921.
21. Sweet R. A. H., Schrott H. G., Kurland R. et al. // *Mayo Clin. Proc.* — 1974. — Vol. 49. — P. 52—58.
22. Torkelson T. R., Sadek S. E., Rowe V. K. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1961. — Vol. 3. — P. 545—559.
23. Toppari J., Larsen J. C., Christiansen P. et al. // *Environ Hlth Perspect.* — 1996. — Vol. 104. — P. 741—803.
24. von der Maase H., Rerth M., Walbom-Jergensen S. et al. // *Br. Med. J.* — 1986. — Vol. 293. — P. 1398—1401.
25. Whorton D., Krauss R. M., Marshall R. et al. // *Lancet.* — 1977. — Vol. 2. — P. 1259—1261.
26. Wilcox A. J., Baird D. D., Weinberg C. R. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 1411—1416.

Поступила 19.11.01