

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ РЕФЕРЕНТНОГО ВЕЩЕСТВА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА «ОБЕЗОГЕННОСТИ» РАЗРУШИТЕЛЕЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

¹ ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина» Минздрава России, 119121, Москва;

² ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва

Перфтороктановая кислота (ПФОК) и ее производные являются общепризнанными обесогенами. Препараты вальпроевой кислоты (ПВК) являются структурно схожими с этими химическими веществами. Целью исследования явилось изучение молекулярно-генетического механизма набора веса у пациентов, принимающих ПВК с использованием кандидатных генов, участвующих в метаболизме среднецепочечных жирных кислот. В группе 238 пациентов измеряли уровни инсулина и вес до и после 12 мес приема ПВК. Генотипирование SNP rs1801282, C > G (Pro12Ala) гена PPAR γ и rs1799883, G > A (Ala54Thr) гена FABP2 проводили методом ПЦР в реальном времени. Для женщин, набравших вес с генотипом «СС» гена PPAR γ , уровень инсулина был значимо выше ($26,3 \pm 1,7$ мкМЕ/мл) в сравнении с ненабравшими вес ($14,9 \pm 3,1$ мкМЕ/мл). Для мужчин, набравших вес с генотипом «СС» гена PPAR γ , уровень инсулина был также значимо выше ($25,4 \pm 1,8$ мкМЕ/мл) в сравнении с ненабравшими вес ($13,3 \pm 2,9$ мкМЕ/мл). Для женщин, набравших вес с генотипом «АА» и «АГ» гена FABP2 уровень инсулина был значимо выше ($32,1 \pm 1,7$ мкМЕ/мл) в сравнении с ненабравшими вес ($17,1 \pm 3,2$ мкМЕ/мл). Для мужчин корреляции уровня инсулина с набором веса и генотипами не выявлено. Таким образом, структурно схожие со среднецепочечными жирными кислотами обесогены, в частности ПФОК и ее аналоги, могут влиять на набор веса по механизму развития инсулинорезистентности.

Ключевые слова: обесогены; перфтороктановая кислота; генетический полиморфизм; эндокринные разрушители.

Для цитирования: Аксёнова М.Г.¹, Синицына О.О.¹, Кириллов А.В.¹, Козлова О.Б.¹, Бурд С.Г.² Использование препаратов вальпроевой кислоты в качестве референтного вещества для изучения молекулярно-генетического механизма «обезогенности» разрушителей эндокринной системы. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(5): 422-426. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-422-426>

Aksenova M.G.¹, Sinitsyna O.O.¹, Kirillov A.V.¹, Kozlova O.B.¹, Burd S.G.²

VALPROIC ACID AS A REFERENCE SUBSTANCE FOR THE STUDY OF THE MOLECULAR-GENETIC MECHANISM OF OBESOGENITY OF ENDOCRINE DISRUPTERS

¹A.N.Sysin Research Institute of Human Ecology and Environmental Health, Moscow, 119121, Russian Federation;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation

Perfluorooctanoic acid (PFOA) and its derivatives are recognized as obesogens. Clinically used valproic acid (VPA) as a drug is structurally similar to PFOA. The objective of the investigation was to study the molecular-genetic mechanism of the weight gain by patients taking the VPA drugs and correlation with candidate genes involved in the metabolism of medium chain fatty acids. Weight and basal insulin level were evaluated in 238 patients both before and after 12 months of VPA treatment. Genotyping of SNPs rs1801282, C>G (Pro12Ala) gene PPAR γ and rs1799883, G>A (Ala54Thr) gene FABP2 were performed with TaqMan Real-Time PCR Assay. Women who gained weight were genotyped «CC» for the rs1801282 PPAR γ gene and appeared to have significantly higher insulin level (26.3 ± 1.7 uU/ml) as compared to women with the same genotype and without weight gain (14.9 ± 3.1 uU/ml). Similarly, men who gained weight and were genotyped «CC» for the rs1801282 PPAR γ gene, showed significantly higher insulin level (25.4 ± 1.8 uU/ml) as compared to men with the same genotype and without weight gain (13.3 ± 2.9 uU/ml). Women who gained weight and were genotyped «AA» or «AG» for the rs1799883 FABP2 gene had significantly higher insulin level (32.1 ± 1.7 uU/ml) as compared to women with the same genotype and without weight gain (17.1 ± 3.2 uU/ml). No correlation of insulin levels with weight gain and genotypes were identified for men. Obesogens, structurally similar to the medium chain fatty acids (in particular PFOA and analogues), can affect weight gain through the development of insulin resistance.

Key words: obesogens; perfluorooctanoic acid; genetic polymorphism; endocrine disruptors.

For citation: Aksenova M.G., Sinitsyna O.O., Kirillov A.V., Kozlova O.B., Burd S.G. Valproic acid as a reference substance for the study of the molecular-genetic mechanism of obesogenity of endocrine disrupters. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(5): 422-426. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-422-426>

For correspondence: Marina G. Aksenova, MD, PhD, Head of the Laboratory for Molecular Genetic Testing of the A.N.Sysin Research Institute of Human Ecology and Environmental Health, Moscow, 119121, Russian Federation. E-mail: sibr@yandex.ru

Information about authors: Aksenova M.G., <http://orcid.org/0000-0001-9215-6210>;

Sinitsyna O.O., <http://orcid.org/0000-0002-0241-0690>; Kirillov A.V., <http://orcid.org/0000-0002-9962-1522>;

Kozlova O.B., <http://orcid.org/0000-0002-3137-3120>; Burd S.G., <http://orcid.org/0000-0001-6256-2576>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: 01 June 2016

Accepted: 04 October 2016

Введение

В настоящее время накоплены данные об опасном воздействии на эндокринную систему порядка 1000 химических веществ. Эндокринные разрушители (ЭР) можно обнаружить как в конечных, так и промежуточных продуктах производственных циклов, а способы их проникновения в организм человека весьма разнообразны.

Отдельную группу ЭР представляют так называемые «обезогены» (ОГ), которые при воздействии на организм человека приводят к метаболическим нарушениям углеводной и липидной систем регуляции, и, как следствие, к набору веса, ожирению и, даже, диабету 2-го типа. Термин «obesogen» был введен учеными из Калифорнийского университета Феликсом Грюном и Брюсом Блумбергом почти 10 лет назад [1].

Обсуждаются различные механизмы вмешательства ОГ в биологические процессы, вызывающие отложение жира в тканях тела, в том числе нарушение энергетического баланса, изменение регуляции аппетита и чувства насыщения, дисрегуляция синтеза стероидных гормонов, а также прямое вмешательство в метаболизм липидов [2].

К химическим веществам, нарушающим гормональную регуляцию набора веса, в том числе, относятся синтетические производные свободных жирных кислот (СЖК), такие как перфтороктановая кислота (ПФОК) ($C_8F_{15}COOH$) и ее производные, метоксиуксусная кислота (CH_3OCH_2COOH) и т. д. Накоплено достаточное количество фактических материалов для ПФОК и ее производных, подтверждающих их обезогенность.

ПФОК и ее производные являются компонентами или используются в производстве таких материалов или потребительских товаров, как тефлон, пластмассы, мыла, чистящие и моющие средства, косметика, лаки и эмали, красители, текстиль, кожа и бумага, резина, лубриканты, зубные пасты, зонты, сотовые телефоны и многих других [3]. Воздействие ПФОК на человека различными путями и способами может приводить к таким нарушениям эндокринной системы, как ожирение, гиперандрогения, поликистоз и т. д. [4].

В ряде стран за рубежом показано накопление ПФОК в организме; отмечено ее влияние на увеличение веса, развитие ме-

таболического синдрома с инсулинорезистентностью и различные эндокринные нарушения у женщин. Для ПФОК отмечено высокоэнергетическое связывание с сывороточным альбумином с изменением его свойств, приводящим к вытеснению олеиновой кислоты, к нарушению распределения жирных кислот и некоторых лекарств в организме человека [5]. В настоящее время руководством ОЭСР предложена концептуальная схема перспективных анализов для выявления и определения механизмов «обезогенного» воздействия химических веществ, опосредованных через рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR – Peroxisome proliferator-activated receptors), которые опосредованно влияют на жировой, углеводный и энергетический обмен в организме (табл. 1).

Однако в примечании к данной схеме проведения исследований указано, что негативные эффекты могут определяться несколькими механизмами действия, а также могут зависеть от неэндокринных механизмов. Кроме того, часто результаты, полученные в опытах на животных, прямо противоположны результатам, полученным на клеточных линиях [7]. Эти данные подтверждают необоснованность использования клеточных линий для тестирования тех или иных химических веществ.

В настоящее время выбор экспериментальных методов анализа «обезогенности» химических веществ представляет непростую задачу. Существующие специальные тесты руководства ОЭСР для выявления специфического действия «обезогенов» обладают рядом ограничений. Они разработаны исключительно для узкоспециализированных лабораторий; связаны с использованием дорогостоящих клеточных линий; требуют высокопрофессионального и многоступенчатого исполнения; продолжительны по времени проведения исследований [8, 9].

Одним из альтернативных *in vivo* и *in vitro* методов исследований механизма воздействия «обезогенов» на организм человека может быть исследование в группах лиц, получивших ПВК.

Целью исследования явилось изучение молекулярно-генетического механизма набора веса у пациентов, принимающих ПВК, с использованием полиморфизмов кандидатных генов *PPARγ* rs1799883, G > A (Ala54Thr) и *FABP2* rs1799883, G > A (Ala54Thr), участвующих в метаболизме среднецепочечных жирных кислот.

Таблица 1

Концептуальная схема перспективных анализов, предлагаемая ОЭСР для выявления «обезогенного» воздействия химических веществ, опосредованных PPAR [6]

Механизмы, опосредующие неблагоприятное воздействие	Концепция ОЭСР (этапы)	Новые виды тестов / Обновленные руководства ОЭСР по тестированию
Иницирующее событие: активация/инактивация PPAR $\alpha, \beta/\delta, \gamma$	Этап 1 Уже имеющаяся информация и данные, не связанные с проведением тестирования	
Ответ на уровне тканей: PPAR α : пролиферация пероксисом; PPAR $\alpha, \beta/\delta, \gamma$: регуляция активности соответствующих генов; PPAR γ : дифференциация преадипоцитов.	Этап 2 <i>In vitro</i> анализы, представляющие данные по отдельным/выбранным эндокринным путям/механизмам (с использованием млекопитающих и немлекопитающих)	Тестирование на PPAR $\alpha, \beta/\delta, \gamma$ -опосредованную трансактивацию репортерного конструкта
Ответ на уровне органов – экспрессия генов, опосредованная PPAR	Этап 3 <i>In vivo</i> анализы, представляющие данные по отдельным/выбранным эндокринным путям/механизмам (на этом этапе дополнительно используются подходящие анализы на клеточных тест-системах)	Тест на пролиферацию пероксисом; использование клеточных микрочипов; дифференциация культивируемых преадипоцитов в адипоциты
Ответ на уровне организма в целом. Ожирение.	Этап 4 <i>In vivo</i> анализы, представляющие данные по эндокринно-опосредованным негативным эффектам	Анализ на микрочипах печени животных, подвергнутых экспозиции (TG 229, TG 230, TG 206, TG 440, TG 441, тест на половое созревание рыб, тест на токсичность в ходе всего жизненного цикла рыб, тест на метаморфоз земноводных)
	Этап 5 <i>In vivo</i> анализы, представляющие более полные данные по эндокринно-опосредованным негативным эффектам, при воздействии в течение более длительных периодов жизненного цикла организма	Набор избыточного веса животными при хроническом воздействии (TG 415, TG 416, TG443, анализы по воздействию на развитие, рост и репродукцию земноводных)

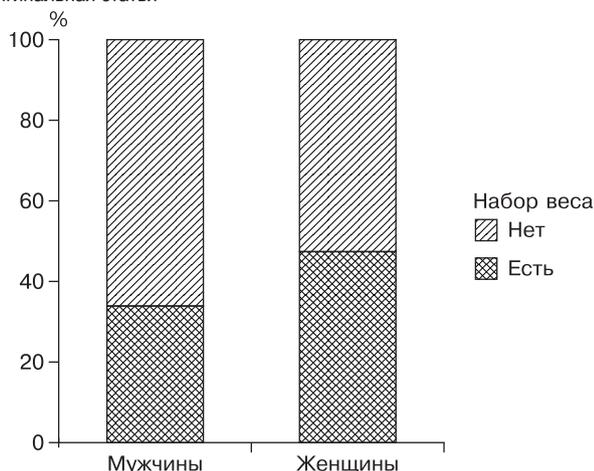


Рис. 1. Доля мужчин и женщин, набравших вес от 3 до 15 кг и не набравших вес, на фоне 12 мес приема ВПА.

Материал и методы

Обследовано 238 пациентов (120 мужчин и 118 женщин) от 18 до 65 лет, принимавших не менее года ПВК в режиме монотерапии в суточных дозах от 450 до 3000 мг/сут. Для каждого пациента проводили мониторинг набора веса и уровня инсулина.

Выделение геномной ДНК из цельной крови проводили с использованием набора реагентов «К-Сорб» для выделения ДНК на микроколонках в соответствии с инструкцией производителя (НПО ЗАО «Синтол»).

Генотипирование полиморфизмов rs1801282, C>G (Pro12Ala) гена *PPARγ* и rs1799883, G > A (Ala54Thr) гена *FABP2* проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов (производства НПО ЗАО «Синтол»).

Для rs1801282 гена *PPARγ* использовали: прямой праймер: 5'-TCCATGCTGTATGGGTGAAACT-3', обратный праймер 5'-CTTACCTGTGATATGTTTGCAGA-3', зонд для аллеля 12Pro «C» 5'-R6G-CCTATTGACCCAGAAAGCG-BHQ1-3', зонд для аллеля 12Ala «G» 5'-FAM-CCTATTGACGCAGAAAGCG-BHQ1-3'.

Для rs1799883 гена *FABP2*: прямой праймер: 5'-TGAAGCTGACAATTACACAAGAAG GA-3', обратный праймер 5'-AGGTGACACCAAGTTCAAAAACAAC-3', зонд для аллеля 54Ala «G» 5'-R6G-GAATCAAGCGCTTTTCGA-BHQ1-3', зонд для аллеля 54Thr «A» 5'-FAM-GAATCAAGCACTTTTCGA-BHQ1-3'.

Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 20–50 нг выделенной ДНК; пару праймеров в концентрации 300 нМ каждый и соответствующую пару TaqMan-зондов в концентрации 100 нМ каждый, 200 мкМ dNTP, AS-амплификационный буфер с 2 мМ MgCl₂, Hot Start Taq ДНК полимеразу – 0,5 ед. акт. (НПО «СибЭнзим»).

ПЦР проводили с помощью амплификатора реального времени StepOnePlus (Applied Biosystems, США) при следующих параметрах: начальная денатурация 3 мин при 94°C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 94°C – 10 с, отжиг праймеров и последующая элонгация при 60°C для *PPARγ* и при 54°C для *FABP2* – 30 с, с регистрацией флуоресцентного сигнала FAM и R6G на каждом шаге амплификации.

Для статистической обработки использовали программный пакет Statistica 6.0. Для оценки межгрупповых различий проводили дисперсионный анализ (ANOVA). Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике ГОУ ВПО РГМУ РосЗДРАВА. Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

Результаты

Из 238 человек на фоне монотерапии ПВК в течение года 41% набрали вес (97 пациентов), 59% не набрали (141 пациент). Средние дозировки препарата среди набравших вес (1172,3 мг/

Изменение уровня инсулина в зависимости от набора массы тела у мужчин и женщин на фоне приема ПВК

Масса тела	Мужчины		Женщины	
	Базальный уровень инсулина, мкМЕ/мл (±SE)	Уровень инсулина после 12 мес приема ПВК, мкМЕ/мл (±SE)	Базальный уровень инсулина, мкМЕ/мл (±SE)	Уровень инсулина после 12 мес приема ПВК, мкМЕ/мл (±SE)
Прибавка	9,7 (3,1)	22,9 (3,8)*	8,3 (3,1)	19,1 (2,1)**
Без изменений	9,7 (3,1)	11,3 (2,9)	8,3 (3,1)	12,1 (3,5)

Примечание. * $p = 0,008$ Anova; ** $p < 0,05$ Anova.

сут) соответствуют дозировкам у не набравших (1218,4 мг/сут). Среди мужчин вес набрали 34% (41 человек из 120); среди женщин 47% (56 из 118) (рис. 1).

Средние уровни инсулина у мужчин, набравших вес после 12 мес приема ПВК, ($22,9 \pm 3,8$ мкМЕ/мл) достоверно отличались ($p = 0,008$) от таковых показателей у мужчин с неизменившимся весом ($11,3 \pm 2,9$ мкМЕ/мл). Для женщин сопоставляемые уровни инсулина также значительно различались, и составляли $12,1 \pm 3,5$ мкМЕ/мл у не набравших вес и $19,1 \pm 2,1$ мкМЕ/мл у набравших вес ($p < 0,05$) (таб. 2).

Сравнение уровней инсулина у мужчин и женщин в связи с генотипами rs1801282, C > G (Pro12Ala) гена *PPARγ* проводили в группах, не набравших вес и набравших от 3 до 15 кг после 12 мес приема ПВК.

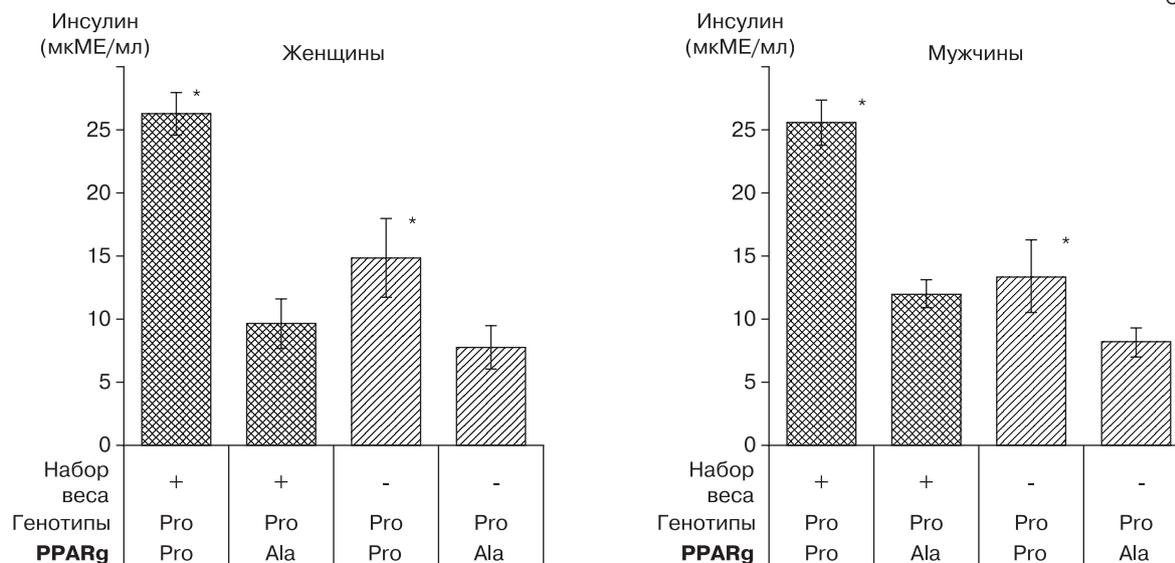
В группе обследованных как мужчин, так и женщин, набравших вес на фоне приема ПВК, выявлена разница в уровнях инсулина у лиц с генотипами Pro12Pro и Pro12Ala. У женщин с гомозиготным генотипом Pro12Pro и набором веса от 3 до 15 кг за 12 мес средний уровень инсулина был почти в 3 раза выше ($26,3 \pm 1,7$ мкМЕ/мл) ($p = 0,006$), чем у женщин, не набравших вес с гетерозиготным генотипом Pro12Ala ($7,8 \pm 1,7$ мкМЕ/мл) ($p = 0,006$). Незначительное повышение уровня инсулина в сравнении с базальным до приема ПВК наблюдалось у женщин, не набравших вес с генотипом Pro12Pro ($14,9 \pm 3,1$ мкМЕ/мл), и у женщин, набравших вес с генотипом Pro12Ala ($9,7 \pm 1,9$ мкМЕ/мл). Для женщин с гетерозиготным генотипом, не набравших вес, наблюдалась слабая тенденция к снижению уровня инсулина на фоне приема ПВК ($7,8 \pm 1,7$ мкМЕ/мл). Аналогичная связь генотипа Pro12Pro с набором веса и высоким инсулином наблюдалась для мужчин (рис. 2).

При генотипировании гена *FABP2* G > A (Ala54Thr) с учетом редкой встречаемости генотипа Thr54Thr генотипы Thr54Thr и Ala54Thr были объединены в одну группу (Thr+). По результатам исследования в выборке из 118 женщин было установлено, что средние уровни инсулина были значительно выше у пациенток, набравших вес с генотипами Thr+ ($32,1 \pm 1,7$ мкМЕ/мл), в сравнении с пациентками как набравшими ($11,7 \pm 1,9$ мкМЕ/мл), так и не набравшими ($11,1 \pm 1,6$ мкМЕ/мл) вес с генотипами Ala54Ala ($p = 0,004$). Для мужчин зависимости уровня инсулина, набора веса и генотипов *FABP2* не выявлено (рис. 3).

Обсуждение

Перфтороктановая кислота и ее производные обладают структурным сходством со свободными жирными кислотами. В медицинской практике широко применяются ПВК, структурно схожие со свободными жирными кислотами, для которых нередкими побочными эффектами являются набор веса, гиперандрогения и нарушение репродуктивной функции [10–12].

По результатам проведенного исследования, на фоне приема ПВК в течение года набрали вес от 3 до 15 кг примерно треть мужчин и половина женщин. При этом средний режим дозирования у набравших вес не отличался от режима дозирования у не набравших. Кроме того, была выявлена следующая закономерность: как у мужчин, так и у женщин, набравших вес, отмечались повышенные почти в два раза уровни инсулина натощак.



* В сравнении с генотипами Pro/Ala $p < 0,006$, Anova

Рис 2. Уровни инсулина на фоне 12 мес приема ВПА у женщин и мужчин, набравших вес от 3 до 15 кг и не набравших вес, в зависимости от генотипов гена *PPAR γ* .

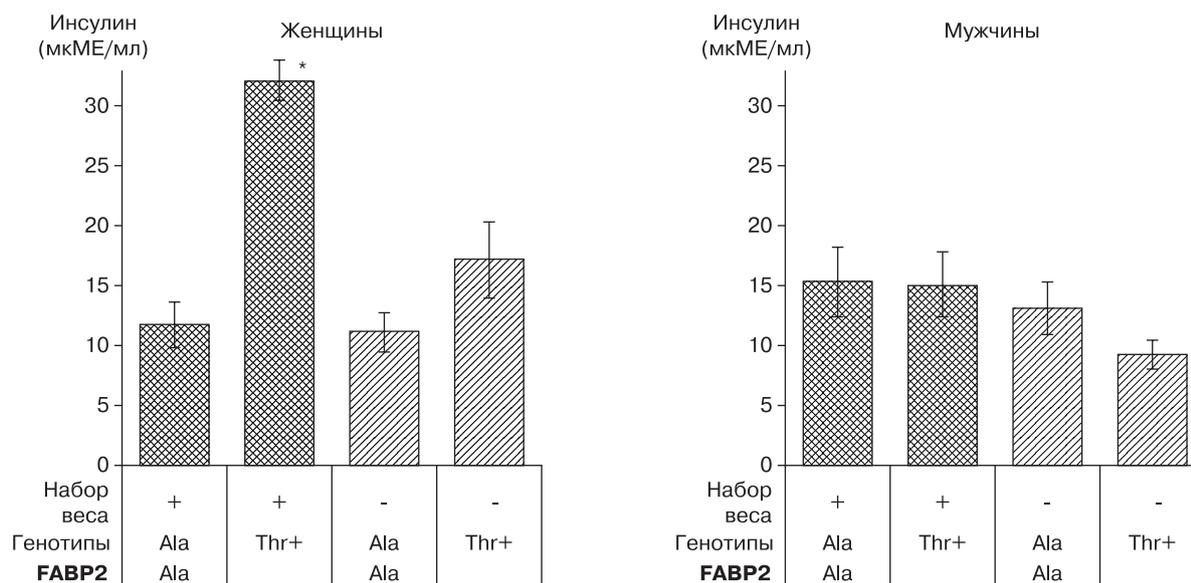
Для изучения влияния ПВК на набор веса и изменение чувствительности тканей к инсулину полиморфизм Pro12Ala *PPAR γ* был выбран по причине ранее установленных фактов связи гомозиготного генотипа Pro12Pro с метаболическими изменениями.

PPAR γ имеет решающее значение в дифференциации адипоцитов жировой ткани и накоплении в них высокоэнергичных связей при отложении жира. [13–15]. Кроме того, эти рецепторы играют важнейшую роль в метаболизме глюкозы, поскольку опосредованно через регуляцию экспрессии ряда генов углеводного и липидного обменов оказывают влияние на чувствительность тканей к инсулину [16]. В отличие от других рецепторов семейства активируемых пероксисомных пролифераторов высокая активность рецепторов типа γ связана с ожирением у людей. Например, мутация (Pro115Gln *PPAR γ*) снижает ERK и MAPK-опосредованное фосфорилирование, ведущее к повышению ак-

тивности рецептора и выраженному набору веса при высокожировом питании у человека [17]. Антагонисты *PPAR γ* способны предотвращать увеличение веса у грызунов даже при высоком содержании жиров в пище [18].

Генетический полиморфизм *PPAR γ* представлен двумя изоформами, в которых в структуре белка аминокислота пролин заменена на аминокислоту аланин в 12 положении аминокислотной последовательности (Pro12Ala). Изоформа Ala12 («G») обладает меньшей транскрипционной активностью, связана со снижением ИМТ и повышением чувствительности к инсулину в некоторых популяциях [14].

Известно, что химически индуцированный *PPAR γ* в исследованиях с применением глитазонов (тиазолидиндиона) вызывает прирост массы тела [14]. При индуцировании *PPAR γ* увеличивается концентрация мочевой кислоты в крови с увеличением



* В сравнении с генотипами Ala/Ala $p < 0,0004$, Anova

Рис 3. Уровни инсулина на фоне 12 мес приема ВПА у женщин и мужчин, набравших вес от 3 до 15 кг и не набравших вес, в зависимости от генотипов гена *FABP2*.

окружности талии и уменьшением чувствительности тканей к действию инсулина [19]. Кроме того, химические вещества, проявляющие свойства СЖК и активирующие PPAR γ при индуцировании дифференцировки адипоцитов в клеточной линии 3T3-L1 проявляют явные свойства «обезогенов» [20].

В нашем исследовании подтверждена связь гомозиготного генотипа Pro12Pro PPAR γ с набором веса, обусловленным снижением чувствительности тканей к инсулину на фоне приема ПВК у мужчин и женщин.

Продукт гена FABP2 (белок, связывающий жирные кислоты) участвует в связывании СЖК в тонком кишечнике. Ген FABP2 изучали в связи с предположением, что, равно как и СЖК, ПВК также будут связываться белком, а в зависимости от полиморфизма гена это связывание может быть более или менее активным. Среди всех известных полиморфизмов гена FABP2 только точечная замена 163 G > A во втором экзоне связана с изменением первичной структуры белка (Ala54Thr), что дает основания предполагать этот полиморфизм связанным с функциональными свойствами белка FABP2 [21].

Кроме того, по результатам исследований с использованием нагрузки пациентов пищевыми жирами чувствительность к СЖК белка FABP2 с заменой Thr54 оказалась выше *in vivo* [22], а также *in vitro* [23], что указывает на возможную роль этого полиморфизма в этиологии нарушений липидного обмена.

Полученные нами результаты также подтверждают предрасполагающее влияние аллеля Thr54 («А») к набору веса у женщин, но не у мужчин.

Заключение

Альтернативный подход к изучению «обезогенности» ПФОК и ее производных при применении ПВК в группах пациентов в качестве модельных или референтных обладает рядом преимуществ. При таком подходе не требуется проведения исследований с использованием животных или клеточных линий; эффекты воздействия ПВК и «обезогенов» наблюдаются *in vivo*; возможно определение механизма вмешательства «обезогенов» в нарушения углеводного или липидного обмена с выявлением эндотипов (определение уровня базального инсулина, набора веса в кг, липидного профиля и т. д.). Отдельным преимуществом такого метода является выявление индивидуальной и групповой чувствительности к «обезогенам» с применением молекулярно-генетического анализа. Таким образом, приведенные результаты исследований подтверждают возможность использования химически схожих структурных аналогов ЭР, например, лекарственных препаратов, для изучения молекулярно-генетических механизмов развития индивидуальной предрасположенности к развитию нарушений эндокринной системы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

- Grün F., Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006; 147(6 Suppl.): S50–5.
- Thayer K.A., Heindel J.J., Bucher J.R., Gallo M.A. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a national toxicology program workshop review. *Environ. Health Perspect.* 2012; 120(6): 779–89.
- Product Knowledge Network. PFOA. Available at: http://www.productknowledge.com/PDF/PKN%20PDF_PFOA.pdf
- Barry V., Darrow L.A., Klein M., Winqvist A., Steenland K. Early life perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and overweight and obesity risk in adulthood in a community with elevated exposure. *Environ. Res.* 2014; 132: 62–9.
- Kishi R., Nakajima T., Goudarzi H., Kobayashi S., Sasaki S., Oka-da E. et al. The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal Essential and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and the Birth Weight of Their Offspring: The Hokkaido Study. *Environ. Health Perspect.* 2015; 123(10): 1038–45.
- OECD Environment, Health and Safety Publications. Detailed review paper on the state of the science on novel *in vitro* and *in vivo* screening and testing methods and endpoints for valuating endocrine disruptors. Series on Testing & Assessment. Table 8–4. *ENV/JM/MONO(2012)23*. 2012; (178): 121.
- Henley D.V., Mueller S., Korach K.S. The short-chain fatty acid methoxyacetic acid disrupts endogenous estrogen receptor- α -mediated signaling. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(11): 1702–6.
- OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Available at: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>
- OECD and EU test guidelines. Available at: <http://echa.europa.eu/support/oecd-eu-test-guidelines>
- Hara M., Alcoser S.Y., Qadir A., Beiswenger K.K., Cox N.J., Ehrmann D.A. Insulin resistance is attenuated in women with polycystic ovary syndrome with the Pro(12)Ala polymorphism in the PPAR gamma gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(2): 772–5.
- Stumvoll M., Wahl H.G., Lobl K., Becker R., Machicao F., Jacob S. et al. Pro12Ala Polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Gene Is Associated With Increased Antilipolytic Insulin Sensitivity. *Diabetes*. 2001; 50(4): 876–81.
- Scaglioni S., Verduci E., Salvioni M., Biondi M.L., Radaelli G., Agostoni C. et al. PPAR-gamma2 Pro12Ala Variant, Insulin Resistance and Plasma Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids In Childhood Obesity. *Pediatr. Res.* 2006; 60(4): 485–9.
- Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: Nuclear control of metabolism. *Endocrine Rev.* 1999; 20(5): 649–88.
- Willson T.M., Lambert M.H., Kliewer S.A. Peroxisome proliferator-activated receptor γ and metabolic disease. *Annu. Rev. Biochem.* 2001; 70: 341–67.
- Dreyer C., Krey G., Keller H., Givel F., Helftenbein G., Wahli W. Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell*. 1992; 68(5): 879–87.
- Semple R.K., Chatterjee V.K., O’Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2006; 116(3): 581–9.
- Ristow M., Muller-Wieland D., Pfeiffer A., Krone W., Kahn C.R. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(14): 953–9.
- Razquin C., Marti A., Martinez J.A. Evidences on three relevant obesogens: MC4R, FTO and PPAR γ . Approaches for personalized nutrition. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011; 55(1): 136–49.
- Tonjes A., Scholz M., Loeffler M., Stumvoll M. Association of Pro-12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma with pre-diabetic phenotypes: Meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals. *Diabetes Care*. 2006; 29(11): 2489–97.
- Pereira-Fernandes A., Vanparys C., Hectors T.L., Vergauwen L., Knape D., Jorens P.G. et al. Unraveling the mode of action of an obesogen: mechanistic analysis of the model obesogen tributyltin in the 3T3-L1 cell line. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013; 370(1–2): 52–64.
- Weiss E.P., Brown M.D., Shuldiner A.R., Hagberg J.M. Fatty acid binding protein-2 gene variants and insulin resistance: gene and gene-environment interaction effects. *Physiol Genomics*. 2002; 10(3): 145–57.
- Agren J.J., Vidgren H.M., Valve R.S., Laakso M., Uusitupa M.I. Postprandial responses of individual fatty acids in subjects homozygous for the threonine- or alanine-encoding allele in codon 54 of the intestinal fatty acid binding protein 2 gene. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73(1): 31–5.
- Baier L.J., Sacchettini J.C., Knowler W.C., Eads J., Paolisso G., Tata-ranni P.A. et al. An Amino Acid Substitution in the Human Intestinal Fatty Acid Binding Protein Is Associated with Increased Fatty Acid Binding, Increased Fat Oxidation, and Insulin Resistance. *J. Clin. Invest.* 1995; 95(3): 1281–7.