



Синицкая Т.А.¹, Хамидулина Х.Х.^{1,2}, Порошин М.А.¹

Особенности токсического действия хлорацетанилидов на эндокринную систему (обзор литературы)

¹ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Российская Федерация;

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

В настоящей обзорной статье представлена информация о влиянии на эндокринную систему хлорацетанилидов, широко применяемых в агропромышленном комплексе для борьбы с однолетними злаковыми и некоторыми двудольными сорными растениями. При этом влияние ксенобиотиков на эндокринную систему может приводить к различным неблагоприятным последствиям как для взрослого, так и для развивающегося организма. С целью изучения влияния хлорацетанилидов на эндокринную систему был проведён анализ токсикологических сведений по материалам научной литературы международных и национальных информационных ресурсов (FAO/WHO, EXTOXNET, EPA, EFSA, EMBASE, Global Health, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, eLIBRARY, CyberLeninka, Springer Nature Link).

Согласно имеющимся данным, изучаемые соединения обладают полимодальным действием на эндокринную систему. Имеются доказательства их влияния на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, гипоталамо-гипофизарно-гонадную и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную оси. Хлорацетанилиды нарушают синтез стероидных и тиреоидных гормонов, воздействуя как напрямую на специфические рецепторы, которыми опосредована их выработка, так и на ферменты, участвующие в биосинтезе и трансформации гормонов. Так, установлено дозозависимое ингибирование секреции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и обнаружено конкурентное связывание ацетохлора, метолахлора и их метаболитов с андрогенными рецепторами. При этом параллельно наблюдается эстрогеноподобный эффект, проявляющийся в индукции синтеза вителлогенина и повышении экспрессии ароматазы (сур19a1a) у гидробионтов, что указывает на модуляцию синтеза эндогенных эстрогенов. Воздействие на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось связано преимущественно с супрессией тироксина (Т₄). Предполагаемый механизм включает ингибирование дейодиназ 2-го типа, ответственных за периферическую конверсию Т₄ в трийодтиронин (Т₃). Кроме того, наиболее выраженные эффекты наблюдали при воздействии S-энантиомеров.

Ключевые слова: эндокринная система; хлорацетанилиды; эндокринные разрушители; специфические эффекты; гербициды; рацемические смеси; энантиомеры; пропизохлор

Для цитирования: Синицкая Т.А., Хамидулина Х.Х., Порошин М.А. Особенности токсического действия хлорацетанилидов на эндокринную систему (обзор литературы). *Токсикологический вестник*. 2026; 34(2): 100–107. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-2-100-107> <https://elibrary.ru/cxjffj>

Для корреспонденции: Порошин Михаил Андреевич, e-mail: mikhail_poroshin@bk.ru

Участие авторов: Синицкая Т.А. — научное руководство, концепция и дизайн исследования, редактирование; Хамидулина Х.Х. — научное консультирование, редактирование; Порошин М.А. — сбор материала и написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила в редакцию: 24 марта 2026 / Принята в печать: 27 марта 2026 / Опубликовано: 30 апреля 2026

Tatiana A. Sinitskaya¹, Khalidya Kh. Khamidulina^{1,2}, Mikhail A. Poroshin¹

Toxic effects of chloroacetanilides on the endocrine system (literature review)

¹F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of the Rospotrebnadzor, Mytishchi, 140014, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 125993, Russian Federation

ABSTRACT

This review article summarizes current knowledge on the endocrine-disrupting effects of chloroacetanilide herbicides – compounds widely employed in agriculture for the control of annual grasses and certain dicotyledonous weeds. Exposure to these xenobiotic has been associated with a range of adverse health outcomes in both adult and developing organisms. To assess their endocrine toxicity, the authors performed a comprehensive analysis of toxicological data retrieved from major international and national scientific databases, including FAO/WHO, EXTOXNET, EPA, EFSA, EMBASE, Global Health, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, eLibrary, CyberLeninka, and Springer Nature Link.

The reviewed evidence indicates that chloroacetanilides exert multimodal effects on the endocrine system, targeting the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA), hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG), and hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axes. These compounds interfere with the synthesis of steroid and thyroid hormones through both direct interaction with hormone receptors and modulation of enzymes involved in hormone biosynthesis and metabolism. Specifically, dose-dependent suppression of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) secretion has been demonstrated, along with competitive binding of acetochlor, metolachlor, and their metabolites to androgen receptors. In addition, estrogenic activity has been observed, evidenced by the induction of vitellogenin synthesis and upregulation of aromatase (cyp 19a 1a) gene expression in aquatic species, suggesting disruption of endogenous estrogen regulation. With respect to the HPT axis, the primary effect is a reduction in thyroxine (T₄) levels, likely mediated through inhibition of type 2 deiodinase – the enzyme responsible for peripheral conversion of T₄ to triiodothyronine (T₃). Notably, these effects were most pronounced following exposure to S-enantiomers.

Keywords: endocrine system; chloroacetanilides; endocrine disruptors; specific effects, herbicides; racemic mixtures: enantiomers, propisochlor

For citation: Sinitskaya T.A., Khamidulina Kh.Kh., Poroshin M.A. Toxic effects of chloroacetanilides on the endocrine system (literature review). *Toxikologicheskiy vestnik / Toxicological Review*. 2026; 34(2): 100–107. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-2-100-107> <https://elibrary.ru/cxjffj> (in Russian)

For correspondence: Mikhail A. Poroshin, e-mail: poroshin.ma@fncg.ru

Authors' contribution: Sinitskaya T.A. – scientific supervision, study concept and design, editing; Khamidulina Kh.Kh. – scientific consulting, editing; Poroshin M.A. – material collection and writing. All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest in connection with the publication of this article.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: March 24, 2026 / Accepted: March 27, 2026 / Published: April 30, 2026

Введение

В последние годы российские и зарубежные учёные стали уделять особое внимание воздействию ксенобиотиков на эндокринную систему, поскольку эндокринная регуляция является одним из важнейших механизмов обеспечения гомеостаза, приспособления организма к условиям окружающей среды, метаболизма питательных веществ и регуляции роста и репродукции [1]. При этом эндокринная система является одной из наиболее уязвимых мишеней действия антропогенных ксенобиотиков. Даже незначительные, но хронические воздействия веществ на ключевые звенья гормональной регуляции могут приводить к отдалённым и тяжёлым последствиям для здоровья, в том числе нарушениям репродуктивной функции, пато-

логиям щитовидной железы, метаболическим синдромам, неврологическим расстройствам, а также повышать риск злокачественных новообразований. Влияние ксенобиотиков на эндокринную систему связано преимущественно с нарушением синтеза биологически активных веществ, чувствительности к ним рецепторов, а также «имитацией» действия эндогенных гормонов. Так, экзогенные вещества или их смеси, изменяющие функции эндокринной системы и в результате вызывающие неблагоприятные последствия в неповреждённом организме, а также у его потомства или (суб)популяции, являются, по определению ВОЗ, *эндокринными разрушителями (endocrine disruptor)* [2]. Особую опасность эндокринные разрушители представляют для развивающегося организма в критические периоды онтогенеза [1].

В организм человека такие соединения могут попадать с растительными и животными продуктами питания, при вдыхании частиц пыли или других мелких частиц, содержащихся в воздухе, а также с водой [3]. Даже при концентрации в воде в пределах мкг/л и нг/л эндокринные разрушители могут оказывать негативное влияние на организм [4].

Эндокринными разрушителями могут быть вещества как естественного (природного) (кумэстрол, изофлавоны, зеараленон и др.), так и синтетического происхождения [5–7]. При этом соединения антропогенного происхождения содержатся не только в объектах окружающей среды – стойких органических загрязнителях (диоксинах и диоксиноподобных полихлорированных бифенилах, полихлорированных дифениловых эфирах), хлорорганических пестицидах (ДДТ, ГХЦГ), но и практически во всех бытовых предметах, используемых в повседневной жизни. Это пластиковые предметы, содержащие бисфенол А, фталаты; покрытия, отталкивающие воду и жир (посуда с антипригарным покрытием, влагостойкая одежда, упаковка для фастфуда, противопожарная пена), содержащие перфторалкильные и полифторалкильные вещества; консерванты в косметике и средствах личной гигиены – парабены (метил-, пропил-, бутил-); антибактериальный агент триклозан в мыле, зубной пасте и дезодорантах и многие другие [8–9]. Особенно важно обращать внимание на химические средства защиты растений (ХСЗР, пестициды). Такие соединения используются агропромышленным комплексом для различных целей, в том числе путём опрыскивания сельскохозяйственных культур, предпосевным внесением в почву и протравкой семян перед их посевом. После прямого внесения ХСЗР на сельскохозяйственные поля происходит их миграция с поверхностным стоком в водоёмы, инфильтрация в грунтовые воды и атмосферный перенос с пылевыми частицами. Мониторинговые исследования в Северной Америке, Европе и Азии регулярно обнаруживают пестициды и их метаболиты в реках, озёрах, питьевых колодцах и в системах централизованного водоснабжения [10]. В научной литературе имеются данные о влиянии на эндокринную систему пестицидов различных химических классов, в том числе триазинов, хлорацетанилидов, органофосфатов, пиретроидов, дитиокарбаматов и других [11–13]. При этом и в Российской Федерации, и в зарубежных странах к широко используемым группам пестицидов относятся хлорацетанилиды (аллахлор, ацетохлор, бутахлор, метолахлор, пропахлор, пропизохлор).

Успех применения данных веществ обусловлен их высокой эффективностью в борьбе с однодольными и двудольными сорными растениями. Однако устойчивость этих соединений в окружающей среде, способность к миграции в водоносные горизонты, трансформация в различные метаболиты, а также данные, свидетельствующие о том, что хлорацетанилиды и продукты их распада проявляют свойства эндокринных разрушителей, вызывают беспокойство в связи с влиянием на здоровье населения и загрязнением объектов окружающей среды [14–15].

Подробное изучение веществ группы хлорацетанилидов с позиции их влияния на эндокринную систему на основе данных научной литературы международных и национальных информационных ресурсов (FAO/WHO, EXTOXNET, EPA, EFSA, EMBASE, Global Health, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, eLIBRARY, CyberLeninka, Springer Nature Link) и является *целью настоящего обзора*.

Хлорацетанилиды – это производные N-алкил-2-хлорацетамида. Их общая структурная формула включает ароматическое кольцо (чаще всего замещённое), амидную группу (-NH-CO-) и хлоралкильный фрагмент. При этом метолахлор, ацетохлор и пропизохлор отличаются высокой липофильностью ($\log K_{ow}$ 2,9–4,0), что определяет их способность к биоаккумуляции в жировых тканях [4], а умеренная растворимость в воде (от 100 до 500 мг/л) способствует выщелачиванию в почвенные воды. Кроме того, вещества группы хлорацетанилидов используются в виде рацемических смесей энантиомеров. Хиральные свойства данных веществ могут обуславливать отличия в токсическом действии отдельных энантиомеров, их смесей и метаболитов. Такие особенности связаны с тем, что ядерные рецепторы клеток имеют строго определённые хиральные активные центры, что объясняет различную аффинность энантиомеров [16–17].

Токсичность веществ группы хлорацетанилидов различна. Имеются достаточно полные сведения, подтверждающие репродуктивную токсичность, тератогенность и эмбриотоксичность веществ изучаемой группы [18]. Вероятно, развитие таких неблагоприятных эффектов связано и с влиянием хлорацетанилидов на эндокринную систему. Так, некоторые авторы связывают воздействие различных веществ группы хлорацетанилидов с повреждением ткани семенников, нарушением сперматогенеза, активацией апоптоза в зародышевых клетках, нарушением эстрального цикла и овариальной функции, нарушениями ро-

ста и развития [19–23]. На основании доступных литературных данных можно предположить, что токсическое влияние хлорацетанилидов связано как с их прямым воздействием на рецепторы, так и опосредовано с влиянием через гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему (ГГАС), гипоталамо-гипофизарно-гонадную (ГГГ) и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную оси (ГГТ).

Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система

ГГАС является ключевым нейроэндокринным комплексом, играющим важную роль в адаптации, регуляции стресса и поддержании гомеостаза организма. При этом ГГАС динамична, изменяется на различных этапах развития. Ключевыми элементами системы выступают паравентрикулярное ядро гипоталамуса, в котором синтезируются кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), и вазопрессин, стимулирующие выработку адренкортикотропного гормона (АКТГ) в передней доле гипофиза. АКТГ через сложный каскад последовательных биохимических реакций по прогестероновому пути стимулирует выработку глюкокортикоидных (кортизол) и минералокортикоидных (альдостерон) гормонов в коре надпочечников, которые по принципу отрицательной обратной связи тормозят выработку КРГ и АКТГ. Авторы указывают, что вазопрессин напрямую может усиливать секрецию альдостерона посредством действия на V1B-рецепторы, расположенные в мозговом веществе надпочечников, хотя это и не является основным механизмом [21–24]. Альдостерон преимущественно синтезируется при активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в ответ на сдвиги содержания ионов натрия Na^+ в моче дистальных канальцев почки, объёма крови и её давления. Регуляция РААС в данном обзоре не рассматривается, так как данных о влиянии на неё хлорацетанилидов в доступной литературе найти не удалось. Однако имеются сведения о влиянии некоторых хлорацетанилидов (ацетохлор, пропизохлор) на синтез стероидных гормонов и чувствительность рецепторов к ним. Так, в работе [25] авторы обнаружили снижение выработки кортизола и ингибирование глюкокортикоидных рецепторов в эксперименте *in vitro* при воздействии пропизохлором, а в МР 1.2.0313–22 «Оценка и классификация опасности эндокринных разрушителей» ацетохлор отнесён к эндокринным разрушителям по изменению уровня альдостерона. Механизм влияния хлорацетани-

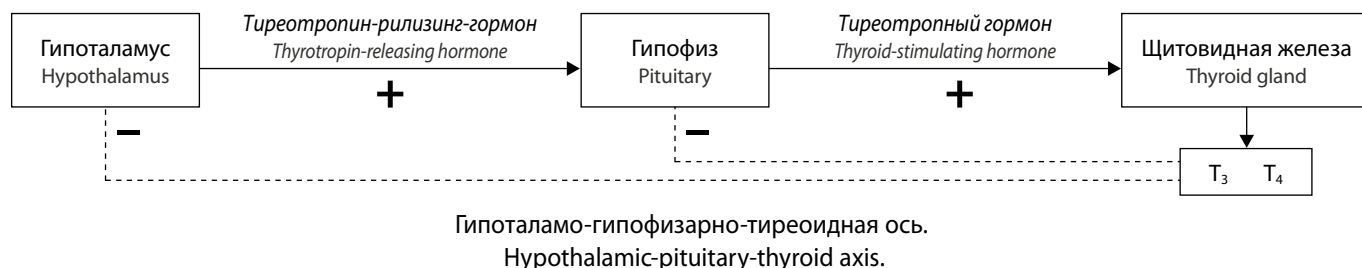
лидов на ГГАС на данный момент изучен недостаточно, но на основании имеющихся сведений можно предположить их влияние, в том числе и на ингибирование ключевых высокоспецифичных ферментов (3 β -гидроксистероиддегидрогеназа, белок StAR, 17-альфа-гидроксилаза, 21-гидроксилаза и др.), участвующих в биосинтезе стероидных гормонов.

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

Гонадостероиды, синтезируемые под влиянием лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, образуются по прегненолоновому и прогестероновому путям в семенниках и яичниках. Регуляция такого механизма представлена гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью (ГГГ). В гипоталамусе вырабатывается гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), стимулирующий выработку ЛГ и ФСГ аденогипофизом [26], которые оказывают регуляторные эффекты через специфичные рецепторы, локализованные в клетках теки и гранулезы фолликулов яичников, в клетках Лейдига и Сертоли семенников. ГГГ является ключевым механизмом регуляции функционирования репродуктивной системы, и нарушение её работы может оказывать серьёзное влияние на половое развитие, созревание и репродуктивную функцию, а на ранних этапах онтогенеза приводить к тяжёлым последствиям во взрослой жизни [20].

Влияние хлорацетанилидов на ГГГ изучено более полно, чем на ГГАС. Исследователи отмечают дозозависимое снижение уровней лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов при воздействии ацетохлора и метолахлора [19]. При этом в исследованиях *in vitro* показано, что ацетохлор, метолахлор и пропизохлор, а также некоторые их метаболиты конкурируют с дигидротестостероном за связывание с андрогенными рецепторами, проявляя антиандрогенную активность.

Антиандрогенная активность хлорацетанилидов наиболее выражена в отношении мужской репродуктивной системы. В экспериментах *in vivo* показано, что у самцов мышей хроническое поступление ацетохлора приводило к повреждению клеток Лейдига и Сертоли, атрофии семенных канальцев и индукции оксидативного стресса в семенниках [19]. Кроме того, хроническое воздействие приводит к значительному снижению концентрации, подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, увеличению доли их аномальных форм.



Хлорацетанилиды оказывают и эстрогенное действие, для оценки которого были проведены экспериментальные работы на водных организмах. Известно, что одним из специфических маркёров эстрогенного действия ксенобиотиков является фосфогликопротеин – вителлогенин, основной питательный элемент желтка, синтезируемый в печени самок рыб в ответ на циркуляцию эндогенного эстрогена. В экспериментальной работе на самках рыб Данио рерио (*Danio rerio*) исследователи показали, что семидневное воздействие ацетохлора в концентрации 1 мкг/л приводит к повышению уровня вителлогенина и эстрадиола [27]. Кроме того, было установлено, что 1 мкг/л ацетохлора значительно повышает уровень мРНК гена *CYP19A1A*, кодирующего фермент ароматазу, которая преобразует андрогены (андростендион, тестостерон) в эстрогены (эстрон, эстрадиол) [28]. Результаты этих экспериментальных работ позволяют предположить, что ацетохлор не только имитирует функцию эстрадиола, но и может влиять на эндокринную регуляцию репродуктивной системы, стимулируя его синтез. Сходные результаты были получены исследователями при изучении воздействия бутахлора в концентрации 100 мкг/л. Обнаруживали изменения уровня гормонов у самок и самцов рыб Данио рерио (*Danio rerio*): снижение уровня тестостерона и эстрадиола у самок и повышение содержания вителлогенина даже в плазме крови самцов [29]. Данные исследования позволяют предположить, что у ацетохлора и бутахлора имеется выраженное эстрогенное действие. С учётом сходного химического строения веществ изучаемой группы подобные эффекты могут быть ожидаемы и при прицельном изучении других веществ из группы хлорацетанилидов.

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось (ГГТ)

ГГТ относится к важнейшим системам регуляции множества физиологических и биохимических процессов во всех тканях организма. Регуляция системы подробно описана в работе

В.И. Кандора [30]. ГГТ представлена гипоталамусом, гипофизом и щитовидной железой. В клетках преоптической области гипоталамуса синтезируется тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ, тиреолиберин), представляющий собой трипептид пироглю-гис-про-амид, поступающий в гипофиз через его воротную систему. Большая часть ТРГ содержится во внегипоталамических отделах головного мозга, где он может выполнять нейротрансмиттерную функцию, влияя на поведенческие и электрофизиологические процессы [31]. В гипофизе под влиянием ТРГ стимулируется секреция тиреотропного гормона (ТТГ), опосредованная действием ТРГ на специфические рецепторы в тиреотрофных клетках. ТТГ по принципу прямой положительной связи через сложный каскад биохимических реакций стимулирует выработку тиреоидных гормонов трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) в щитовидной железе, которые поступают в кровеносное русло и связываются с клеточными рецепторами тканей. Сами же тиреоидные гормоны по принципу обратной связи оказывают ингибирующее действие на выработку ТРГ и ТТГ (рисунк).

Поступая в кровь, тиреоидные гормоны оказывают биологическое действие лишь в свободном состоянии. T_3 и T_4 частично связываются с гликопротеином и не оказывают биологических эффектов. Такой комплекс выполняет запасную роль, из которого тиреоидные гормоны высвобождаются только при снижении их концентрации в циркулирующей крови. При этом до 80% T_3 синтезируется не в щитовидной железе, а в периферических тканях из T_4 под действием дейодиназ-йодтиронинов ферментами 1-го (D_1) и 2-го (D_2) типов [32].

Из-за сложной системы регуляции гормонов щитовидной железы воздействие эндокринных разрушителей может повлиять на множество мишеней. В работах зарубежных авторов имеются сведения о том, что экспрессия рецепторов ТТГ и дейодиназы является чувствительным молекулярным биомаркёром нарушения работы щитовидной железы у рыб, подвергшихся воздействию

загрязняющих веществ из окружающей среды [33, 34]. Стоит отметить, что в доступной литературе мало представлена информация о прицельных исследованиях влияния веществ группы хлорацетанилиды на обмен тиреоидных гормонов. Однако есть единичные работы, посвящённые изучению влияния ацетохлора на синтез T_3 и T_4 гидробионтов. Так, в исследовании [34] авторы отмечают влияние ацетохлора на экспрессию мРНК, кодирующей D_2 , результатом которого стало снижение уровня T_4 . При этом наиболее выраженным было влияние S-ацетохлора (лево-вращающегося энантиомера).

Сходные результаты были получены в другом исследовании [35]. Уровень T_4 значительно снижался при воздействии ацетохлора в концентрации 50 мкг/л по сравнению с контрольной группой. Авторы отмечали выраженную зависимость «доза – эффект» в группах, подвергшихся воздействию S-ацетохлора и его рацемической смеси по сравнению с R-ацетохлором, начиная с концентрации 10 мкг/л. Кроме того, авторы обращают внимание на изменение соотношения T_3 / T_4 у личинок рыб Данио рерио под влиянием S-ацетохлора в концентрации 2 мкг/л.

Полученные результаты показывают, что ацетохлор может оказывать влияние на ГГТ- ось и приводить к неблагоприятным последствиям. Важно отметить, что наиболее токсичным являлся S-ацетохлор.

Хиральные свойства хлорацетанилидов

Все вещества изучаемой группы относятся к хиральным и представлены в виде R- и S-энантиомеров. Стоит отметить, что данным свойством обладают различные структуры, в том числе белки, нуклеиновые кислоты [36], сахара [37, 38], действующие соединения лекарств, новые наноматериалы, пестициды и др. Отмечено, что хиральность играет существенную роль в биомолекулярных взаимодействиях. Предположительно, активные центры клеточных рецепторов являются хиральными, чем обусловлен их различный аффинитет с энантиомерами веществ [16, 17, 39, 40]. От этого зависит биологическая эффективность пестицидов, в том числе хлорацетанилидов. Чаще всего наиболее активной формой (оказывающей наибольшее влияние на целевые объекты) являются лево-вращающиеся энантиомеры хлорацетанилидов. Приведённые в настоящей работе исследования указывают на энантиоселективность ацетохлора, метолахлора и пропизохла при изучении воздействия на эндокринную регуляцию.

Кроме того, в предыдущей обзорной статье [18] мы обратили внимание на различные параметры токсикометрии в отношении тератогенности рац-диметенамида и его правовращающегося энантиомера (R-диметенамид). Так, R-диметенамид был наиболее токсичным для половозрелых самок крыс (матерей), чем для потомства (NOAEL для матерей – 25 мг/кг, для потомства – 300 мг/кг), а токсичность рацемической смеси для матерей и потомства не отличалась (NOAEL = 50 мг/кг для матерей и потомства). Тератогенность, эмбриотоксичность и репродуктивная токсичность хлорацетанилидов может иметь тесную связь с их влиянием на эндокринную систему, а с учётом сходного химического строения веществ изучаемой группы подобных эффектов возможно ожидать и от других соединений, данные о которых нам не удалось найти в доступной литературе.

Заключение

Соединения изучаемой группы обладают хорошей биологической эффективностью и широко используются агропромышленным комплексом во всем мире, при этом они могут оказывать неблагоприятное воздействие как на объекты окружающей среды, так и на организм теплокровных. Эндокринная система (ЭС), будучи важнейшей системой регуляции, контролирует практически все органы и ткани, реакции метаболизма, репродукцию и развитие. Важно оценивать возможное влияние ксенобиотиков на ЭС и соразмерно корректировать уровни их поступления в организм человека.

С учётом имеющихся данных мы рекомендуем при изучении токсического действия хлорацетанилидов в экспериментальных работах использовать следующие маркёрные показатели: для оценки влияния на ГГТ ось – фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тестостерон, эстрадиол, эстрон (в экспериментах на крысах); для оценки влияния на ГГАС – альдостерон, кортизол, кортикостерон (основной глюкокортикоидный гормон крыс) и прогестерон (с учётом фазы эстрального цикла); для оценки влияния на ГГТ-ось – тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин (T_3) и тироксин (T_4).

Важно отметить, что уровень вышеуказанных маркёров может значительно изменяться в зависимости от времени суток, фазы эстрального цикла, стресса и воздействия других внешних факторов. Для их корректной оценки обязательным является соблюдение режима «день – ночь», кратности кормления, приручение (хэндлинг)

животных перед проведением работ и оценка эстрального цикла у самок. При содержании животных мы рекомендуем придерживаться требований ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

С учётом различного аффинитета энантиомеров действующих веществ изучаемой группы стоит уделять особое внимание поиску наиболее эффективных и наименее токсичных энантиомеров, отказываясь от использования рацемических смесей, если это технологически представляется возможным.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 2–15, 19–22, 26–29, 33–35, 37–40 см References)

1. Синицына О.О., Рахманян Ю.А., Жолдакова З.И., Аксенова М.Г., Кириллов А.В., Бурд С.Г. и др. Эпидемиологические, токсикологические и молекулярно-генетические аспекты разрушителей эндокринной системы в проблеме химической безопасности. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(3): 193–203. <https://elibrary.ru/xqkqmx>
16. Савинкова А.В., Тилова Л.Р., Борисова О.И., Жидкова Е.М., Кузин К.А., Кирсанов К.И. и др. Противоопухолевый эффект энантиомеров CpdA *in vitro* на модели острого лимфобластного лейкоза. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017; 16(1): 65–9. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-1-61-69> <https://elibrary.ru/yfqdbf>
17. Гасанов А.Г., Аюбов И.Г., Гаджиева Г.Э., Гурбанова Ф.С. О взаимосвязи энантиомерного состава и биологической активности молекул. *Вестник Дагестанского государственного университета. Серия 1: Естественные науки*. 2021; 36(2): 100–8. <https://doi.org/10.21779/2542-0321-2021-36-2-100-108> <https://elibrary.ru/fhmcsc>
18. Синицкая Т.А., Порошин М.А. Токсиколого-гигиеническая характеристика веществ группы хлорцетанилидов (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2026; 105(4). <https://elibrary.ru/ziygku>
23. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Вазопрессин: неклассические эффекты и роль в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний. *Эффективная фармакология*. 2015; (26): 38–50. <https://elibrary.ru/ubyadl>
24. Фабер А.И., Есаулов А.Д., Золотухин С.Е., Линчевская Л.П., Марченко Т.И. Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в процессе гнойно-воспалительных осложнений травматической болезни. *Университетская клиника*. 2023; (4): 37–42. <https://elibrary.ru/awlnph>
25. Шпаков А.О. Эндогенные и синтетические регуляторы периферических звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной и -тиреоидной осей. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020; 106(6): 696–719. <https://doi.org/10.31857/S0869813920060126> <https://elibrary.ru/xpspev>
30. Кандор В.И. Гормоны щитовидной железы: биосинтез и механизмы действия. *Российский химический журнал*. 2005; 49(1): 59–72.
31. Оппенгеймер Дж., Шварц Г.Л., Стрейт К.А. Молекулярные механизмы действия тиреоидных гормонов. В кн.: *Молекулярная эндокринология*. Пер. с англ. М.: Медицина; 2003: 241–61.
32. Артыкбаева Г.М. Роль дейодиназы 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62(2): 46–52. <https://doi.org/10.14341/probl201662246-52> <https://elibrary.ru/vzdjrr>
36. Твердислов В.А., Яковенко Л.В., Жаворонков А.А. Хиральность как проблема биохимической физики. *Российский химический журнал*. 2007; 51(1): 13–22. <https://elibrary.ru/hzyyyz>

REFERENCES

1. Sinitsyna O.O., Rakhmanyan Yu.A., Zholdakova Z.I., Aksenova M.G., Kirillov A.V., Burd S.G., et al. Epidemiological, toxicological and molecular-genetic aspects of endocrine disrupting chemicals in the chemical safety problem. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018; 97(3): 193–203. <https://elibrary.ru/xqkqmx> (in Russian)
2. WHO. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors; 2002. Available at: <https://who.int/publications/i/item/WHO-PSC-EDC-02.2>
3. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E., Flaws J.A., Nadal A., Prins G.S., et al. EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr. Rev.* 2015; 36(6): E1–150. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>
4. Pereira L.C., de Souza A.O., Bernardes M.F.F., Pazin M., Tasso M.J., Pereira P.H., et al. A perspective on the potential risks of emerging contaminants to human and environmental health. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2015; 22(18): 13800–23. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4896-6>
5. Basu P., Maier C. Phytoestrogens and breast cancer: In vitro anticancer activities of isoflavones, lignans, coumestans, stilbenes and their analogs and derivatives. *Biomed Pharmacother.* 2018; (107): 16481666. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.100>
6. Bradlow H.L. Review. Indole-3-carbinol as a chemoprotective agent in breast and prostate cancer. *In Vivo*. 2008; 22(4): 441–5.
7. Zinedine A., Soriano J.M., Moltó J.C., Mañes J. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an oestrogenic mycotoxin. *Food Chem. Toxicol.* 2007; 45(1): 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.07.030>
8. Weatherly L.M., Gosse J.A. Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 2017; 20(8): 447–69. <https://doi.org/10.1080/10937404.2017.1399306>
9. Darbre P.D., Harvey P.W. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J. Appl. Toxicol.* 2008; 28(5): 561–78. <https://doi.org/10.1002/jat.1358>
10. Baran N., Rosenbom A.E., Kozel R., Lapworth D. Pesticides and their metabolites in European groundwater: Comparing regulations and approaches to monitoring in France, Denmark, England and Switzerland. *Sci. Total Environ.* 2022; 842: 156696. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.156696>
11. Posthuma L., Dyer S.D., de Zwart D., Kapo K., Holmes C.M., Burton G.A. Jr. Eco-epidemiology of aquatic ecosystems: Separating chemicals from multiple stressors. *Sci. Total Environ.* 2016; 573: 1303–19. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.06.242>
12. Castiello F., Suárez B., Gómez-Vida J., Torrent M., Fernández M.F., Olea N., et al. Exposure to non-persistent pesticides and sexual maturation of Spanish adolescent males. *Chemosphere*. 2023; 324: 138350. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.138350>
13. Skolness S.Y., Durhan E.J., Garcia-Reyero N., Jensen K.M., Kahl M.D., Makynen E.A., et al. Effects of a short-term exposure to the fungicide prochloraz on endocrine function and gene expression in female fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Aquat. Toxicol.* 2011; 103(3-4): 170–8. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2011.02.016>
14. Van Bruggen A.H.C., He M.M., Shin K., Mai V., Jeong K.C., Finckh M.R., et al. Environmental and health effects of the herbicide glyphosate. *Sci. Total Environ.* 2018; 616-617: 255–68. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.309>
15. Bian H., Chen J., Cai X., Liu P., Wang Y., Huang L., et al. Dechlorination of chloroacetanilide herbicides by plant growth regulator sodium bisulfite. *Water Res.* 2009; 43(14): 3566–74. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.05.002>
16. Savinkova A.V., Tilova L.R., Borisova O.I., Zhidkova E.M., Kuzin K.A., Kirsanov K.I., et al. Antitumor effect of CpdA enantiomers in vitro in a model of acute lymphoblastic leukemia. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2017; 16(1): 65–9. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-1-61-69> <https://elibrary.ru/yfqdbf> (in Russian)
17. Gasanov A.G., Ayubov I.G., Hajiyeva G.E., Gurbanova F.S. On the relationship of enantiomeric composition and biological activity of molecules. *Vestnik Dagestanskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 1: Estestvennye nauki*. 2021; 36(2): 100–8. <https://doi.org/10.21779/2542-0321-2021-36-2-100-108> <https://elibrary.ru/fhmcsc> (in Russian)
18. Sinitskaya T.A., Poroshin M.A. Toxicological and hygienic characteristics of substances of the chloroacetanilide group (literature review). *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2026; 105(4). <https://elibrary.ru/ziygku>
19. Song X., Zhang F., Chen D., Bian Q., Zhang H., Liu X., et al. Study on systemic and reproductive toxicity of acetochlor in male mice. *Toxicol. Res.* 2019; 8(1): 7789. <https://doi.org/10.1039/c8tx00178b>
20. Mnif W., Hassine A.I.H., Bouaziz A., Bartegi A., Thomas O., Roig B. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2011; 8(6): 2265–303. <https://doi.org/10.3390/ijerph8062265>
21. Guillon G., Grazzini E., Andrez M., Breton C., Trueba M., Serradeil-Le Gal C., et al. Vasopressin: a potent autocrine/paracrine regulator of mammal adrenal functions. *Endocr. Res.* 1998; 24(3-4): 703–10. <https://doi.org/10.3109/07435809809032672>
22. Gallo-Payet N., Guillon G. Regulation of adrenocortical function by vasopressin. *Horm. Metab. Res.* 1998; 30(6-7): 360–7. <https://doi.org/10.1055/s-2007-978899>
23. Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Tishova Yu.A. Vasopressin: non-classical effects and role in the pathogenesis of age-associated diseases.

- Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015; (26): 38–50. <https://elibrary.ru/ubyadl> (in Russian)
24. Faber A.I., Esaulov A.D., Zolotukhin S.E., Linchevskaya L.P., Marchenko T.I. Functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in the process of purulent-inflammatory complications of traumatic disease. *Universitetskaya klinika*. 2023; (4): 37–42. <https://elibrary.ru/awlnph> (in Russian)
 25. Shpakov A.O. Endogenous and synthetic regulators of the peripheral components of the hypothalamic-pituitary-gonadal and -thyroid axes. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2020; 106(6): 696–719. <https://doi.org/10.31857/S0869813920060126> <https://elibrary.ru/xpspev> (in Russian)
 26. Shen Y., Zhang J., Xie J., Liu J. In vitro assessment of corticosteroid effects of eight chiral herbicides. *J. Environ. Sci. Health B*. 2020; 55(2): 91–102. <https://doi.org/10.1080/03601234.2019.1665408>
 27. Zhang Y., Xue W., Long R., Yang H., Wei W. Acetochlor affects zebrafish ovarian development by producing estrogen effects and inducing oxidative stress. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2020; 27(22): 27688–96. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09050-2>
 28. Simpson E.R., Mahendroo M.S., Means G.D., Kilgore M.W., Hinshelwood M.M., Graham-Lorence S., et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr. Rev.* 1994; 15(3): 342–55. <https://doi.org/10.1210/edrv-15-3-342>
 29. Chang J., Liu S., Zhou S., Wang M., Zhu G. Effects of butachlor on reproduction and hormone levels in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Exp. Toxicol. Pathol.* 2013; 65(1-2): 205–9. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2011.08.007>
 30. Kandor V.I. Thyroid hormones: biosynthesis and mechanisms of action. *Rossiiskii khimicheskii zhurnal*. 2005; 49(1): 59–72. (in Russian)
 31. Oppenheimer J., Schwartz H.L., Strait K.A. Molecular mechanisms of thyroid hormone action. In: *Molecular Endocrinology [Molekulyarnaya endokrinologiya]*. Moscow: Meditsina; 2003: 241–61. (in Russian)
 32. Artykbaeva G.M. Role of type 1 and 2 deiodinases in thyroid metabolism (review). *Problemy endokrinologii*. 2016; 62(2): 46–52. <https://doi.org/10.14341/probl201662246-52> <https://elibrary.ru/vzdjir> (in Russian)
 33. Picard-Aitken M., Fournier H., Pariseau R., Marcogliese D.J., Cyr D.G. Thyroid disruption in walleye (*Sander vitreus*) exposed to environmental contaminants: cloning and use of iodothyronine deiodinases as molecular biomarkers. *Aquat. Toxicol.* 2007; 83(3): 200–11. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2007.04.004>
 34. Xiang D., Han J., Yao T.T., Wang Q., Zhou B., Mohamed A.D., et al. Structure-based investigation on the binding and activation of typical pesticides with thyroid receptor. *Toxicol. Sci.* 2017; 160(2): 205–16. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx177>
 35. Xu C., Sun X., Niu L., Yang W., Tu W., Lu L., et al. Enantioselective thyroid disruption in zebrafish embryo-larvae via exposure to environmental concentrations of the chloroacetamide herbicide acetochlor. *Sci. Total Environ.* 2019; 653: 1140–8. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.037>
 36. Tverdislov V.A., Yakovenko L.V., Zhavoronkov A.A. Chirality as a problem of biochemical physics. *Rossiiskij khimicheskij zhurnal*. 2007; 77(11): 1994–2005. <https://doi.org/10.1134/S1070363207110291> <https://elibrary.ru/lkhbeb>
 37. Moudgal N., Ma J., Turali Emre E.S., Kotov N.A. Multiscale chiral zeros in biomolecules. *Commun. Chem.* 2025; 8(1): 416. <https://doi.org/10.1038/s42004-025-01808-4>
 38. Kotov N.A., Crassous J., Amabilino D.B., Duan P. Chiral nanomaterials: theory, synthesis, applications and challenges. *Nanoscale*. 2025; 17(22): 13526–30. <https://doi.org/10.1039/d5nr90092a>
 39. Gámiz B., López-Cabeza R., Cox L., Celis R. Environmental fate of chiral pesticides in soils. In: Rodríguez-Cruz M.S., Sánchez-Martín M.J., eds. *Pesticides in Soils. The Handbook of Environmental Chemistry. Volume 113*. Cham: Springer; 2022: 107–35. https://doi.org/10.1007/698_2021_796
 40. Garrison A.W. An introduction to pesticide chirality and the consequences of stereoselectivity. In: Garrison B., ed. *Chiral Pesticides: Stereoselectivity and Its Consequences. ACS Symposium Series. Volume 1085*. Washington: American Chemical Society; 2011: 1–7. <https://doi.org/10.1021/bk-2011-1085.ch001>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Синицкая Татьяна Алексеевна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Центра гигиенического нормирования ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора 141014, Московская область, г. Мытищи, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-1344-3866>
E-mail: sinitskaya.ta@fncg.ru

Хамидулина Халидя Хизбулаевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель Научного информационно-аналитического центра «РРПОХБВ» ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора 141014, Московская область, г. Мытищи, Россия; профессор, заведующая кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Москва, Россия. E-mail: Khamidulina.KhKh@fncg.ru

Порошин Михаил Андреевич – научный сотрудник отдела ингаляционной токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора 141014, г. Мытищи, Россия. E-mail: poroshin.ma@fncg.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatiana A. Sinitskaya – Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Chief Scientist of the Center for Hygienic Standardization, F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of the Rosпотребнадzor, Mytishi, 140014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1344-3866>
E-mail: sinitskaya.ta@fncg.ru

Khalidiya Kh. Khamidulina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Scientist, Head of the Scientific Information and Analytical Center “Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances” of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of the Rosпотребнадzor, Mytishi, 140014, Russian Federation; Professor, Head of the Department of Hygiene, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, Moscow, 125993, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7319-5337> E-mail: khalidiya@yandex.ru

Mikhail A. Poroshin – Researcher at the Department of Inhalation Toxicology, F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of the Rosпотребнадzor, Mytishi, 140014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9668-8361> E-mail: poroshin.ma@fncg.ru

