

КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ СИНТЕЗА МИНЕРАЛО- И ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ЭНДОКРИННЫМ ДИСРАПТОРОМ ДДТ¹

Н. В. ЯГЛОВА¹⁾, С. С. ОБЕРНИХИН¹⁾,
В. В. ЯГЛОВ¹⁾, С. В. НАЗИМОВА¹⁾, Е. П. ТИМОХИНА¹⁾

¹⁾ Научно-исследовательский институт морфологии человека,
ул. Цюрупы, 3, 117418, г. Москва, Россия

Влияние персистирующих в природе эндокринных дисрапторов на развитие организма представляет собой актуальную проблему. Недавно было установлено, что низкодозовое воздействие дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) нарушает продукцию гормонов надпочечников. Цель работы – изучение клеточных механизмов нарушения синтеза минерало- и глюкокортикоидов при воздействии эндокринного дисраптора ДДТ на развивающийся организм в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза. Исследование проведено на самцах крыс линии Wistar, подвергавшихся воздействию низких доз ДДТ в пренатальном и постнатальном развитии. Выполнено иммуноферментное определение концентрации альдостерона и кортикостерона в сыворотке крови, гистологическое и электронно-микроскопическое изучение надпочечников крыс в периоде полового созревания (42 сут) и после достижения половой зрелости (70 сут). У крыс, развивавшихся в условиях низкодозового воздействия ДДТ, в периоде полового созревания выявлены пониженный уровень продукции минералокортикоидов и повышенный уровень синтеза глюкокортикоидов. После достижения половой зрелости наметилась тенденция к нормализации уровня обоих гормонов. Морфологическое исследование надпочечников показало меньшую степень развития клубочковой зоны в пубертатном периоде и относительную ее гиперплазию после достижения половой зрелости. В наружной части пучковой зоны отмечены нарушения микроциркуляции и очаги некроза. При исследовании

¹ Материал статьи представлен в виде доклада на Международной научной конференции «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем», проводившейся в рамках XIV съезда Белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков (Минск, 17–19 июня 2020 г.).

Образец цитирования:

Яглова НВ, Обернихин СС, Яглов ВВ, Назимова СВ, Тимохина ЕП. Клеточные механизмы нарушения синтеза минерало- и глюкокортикоидов эндокринным дисраптором ДДТ. Журнал Белорусского государственного университета. Биология. 2021;1:12–19.
<https://doi.org/10.33581/2521-1722-2021-1-12-19>

For citation:

Yaglova NV, Obernikhin SS, Yaglov VV, Nazimova SV, Timokhina EP. Cellular mechanisms of impaired mineralocorticoid and glucocorticoid production by endocrine disruptor DDT. Journal of the Belarusian State University. Biology. 2021;1:12–19. Russian.
<https://doi.org/10.33581/2521-1722-2021-1-12-19>

Авторы:

Наталья Валентиновна Яглова – доктор медицинских наук; заведующий лабораторией развития эндокринной системы.
Сергей Станиславович Обернихин – доктор медицинских наук; старший научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы.
Валентин Васильевич Яглов – доктор медицинских наук, профессор; главный научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы.
Светлана Владимировна Назимова – кандидат медицинских наук; старший научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы.
Екатерина Петровна Тимохина – кандидат биологических наук; научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы.

Authors:

Nataliya V. Yaglova, doctor of science (medicine); head of the laboratory of endocrine system development.
yaglova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8239-5039>
Sergey S. Obernikhin, doctor of science (medicine); senior researcher at the laboratory of endocrine system development.
ober@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0997-6766>
Valentin V. Yaglov, doctor of science (medicine), full professor; chief researcher at the laboratory of endocrine system development.
vyaglov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4357-0639>
Svetlana V. Nazimova, PhD (medicine); senior researcher at the laboratory of endocrine system development.
pimka60@list.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5118-7037>
Ekaterina P. Timokhina, PhD (biology); researcher at the laboratory of endocrine system development.
rodich_k@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0504-1488>

ультраструктуры клеток клубочковой зоны был выявлен ряд отличий, свидетельствующих о пониженной функциональной активности клеток в пубертатном периоде. После наступления половой зрелости не наблюдалось достоверного уменьшения диаметра митохондрий. Общее количество митохондрий в 1 мкм^2 цитоплазмы и доля митохондрий с отеком матрикса были меньше, чем в контрольной группе. В пучковой зоне выявлены признаки повышенной функциональной активности клеток в ее глубоких слоях. Несмотря на то что динамика возрастных изменений в пучковой зоне была такой же, как и в контрольной группе, значения этих показателей оставались на более высоком уровне. Таким образом, клеточными механизмами нарушения синтеза минералокортикоидов надпочечниками крыс, развивавшихся при пренатальном и постнатальном воздействии эндокринного дисраптора ДДТ, являются нарушения функционирования митохондрий и возрастной реорганизации митохондриального аппарата, происходящей при переходе от пубертатного периода к половой зрелости. Механизмы повышенной продукции глюкокортикоидов также связаны с компенсаторной гиперфункцией митохондрий кортикостероцитов.

Ключевые слова: минералокортикоиды; глюкокортикоиды; митохондрии; эндокринный дисраптор; ДДТ.

Благодарность. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (рег. № АААА-А17-117013050048-6).

CELLULAR MECHANISMS OF IMPAIRED MINERALOCORTICOID AND GLUCOCORTICOID PRODUCTION BY ENDOCRINE DISRUPTOR DDT

N. V. YAGLOVA^a, S. S. OBERNIKIN^a,
V. V. YAGLOV^a, S. V. NAZIMOVA^a, E. P. TIMOKHINA^a

^aResearch Institute of Human Morphology, 3 Tsyurupy Street, Moscow 117418, Russia

Corresponding author: N. V. Yaglova (yaglova@mail.ru)

Developmental exposure to persistent endocrine disruptors is of a great concern. Affection of adrenal hormones production by low-dose exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) has been revealed recently. Objective of the research – investigation of ultrastructural mechanisms of impaired mineralocorticoid and glucocorticoid production after prenatal and postnatal exposure to endocrine disruptor DDT. Male Wistar rats exposed to low doses of DDT during prenatal and postnatal development were studied. Aldosterone and corticosterone levels in serum were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, histological examination and electron microscopy of the adrenals were performed. Pubertal rats, developmentally exposed to low doses of DDT, demonstrated lowered aldosterone and elevated corticosterone serum levels. After puberty the rats showed tendency to normalization of hormones' production. Morphological examination of the adrenals revealed less developed zona glomerulosa in pubertal period and its relative hyperplasia after puberty. Microcirculatory disorders and focal cell death were observed in outer zona fasciculata. Electron microscopy of glomerulosa cells found signs of suppressed secretory activity in pubertal period and no significant reduction of mitochondria size in adult rats. Total number of mitochondria in 1 μm^2 of cytoplasm and percent of mitochondria with swollen matrix were diminished compared to the control. Cells of inner zona fasciculata demonstrated increased functional activity. Age-dependent changes in fine structure of fasciculata cells were similar to the control, but were more pronounced. In this way, cellular mechanism of impaired mineralocorticoid production in rats prenatally and postnatally exposed to low doses of endocrine disruptor DDT, are insufficient mitochondrion function and impaired reorganization of mitochondrial apparatus, which occurs during pubertal period. Mechanisms of elevated glucocorticoid secretion are attributed to enhanced function of mitochondria in fasciculata cells.

Keywords: mineralocorticoids; glucocorticoids; mitochondrion; endocrine disruptor; DDT.

Acknowledgements. The research was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (reg. No. АААА-А17-117013050048-6).

Введение

Влияние эндокринных дисрапторов на организм человека и животных – существенный компонент антропогенной нагрузки [1]. Нарушение стероидогенеза в корковом веществе надпочечников при воздействии эндокринных дисрапторов на развивающийся организм является актуальной медико-социальной проблемой, значимость которой обусловлена глобальностью и перманентностью такого воздействия в последние десятилетия [2]. Среди большого числа эндокринных дисрапторов наиболее опасны для биосферы стойкие персистирующие вещества, к которым относится дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) [3].

ДДТ обладает антиандрогенными, проэстрогенными и антитиреоидными свойствами [4; 5]. Его влияние на развитие и функционирование надпочечников изучено в меньшей степени. В наших предыдущих исследованиях мы показали, что воздействие ДДТ вызывает различные по длительности нарушения секреции альдостерона и кортикостерона [6]. Механизмы, лежащие в основе этих нарушений, неизвестны, что требует проведения комплексных биохимических, молекулярных и морфологических исследований.

Цель работы – изучение ультраструктурных механизмов нарушения продукции минерало- и глюкокортикоидов при воздействии эндокринного дисраптора ДДТ на развивающийся организм в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на самцах крыс линии Wistar. Пренатальное и постнатальное воздействие эндокринного дисраптора на развивающийся организм осуществлялось путем замены самкам с момента ссаживания с самцами и до окончания подсосного периода у потомства питьевой воды на раствор *o,n*-ДДТ (*Sigma-Aldrich*, США) с концентрацией 20 мкг/л. С 3-недельного возраста потомство ($n = 24$) самостоятельно потребляло аналогичный раствор ДДТ. Суточное потребление ДДТ беременными самками составляло ($2,70 \pm 0,19$) мкг/кг, во время лактации – ($2,47 \pm 0,11$) мкг/кг, самостоятельное потребление достигало ($3,30 \pm 0,14$) мкг/кг в сутки, что соответствует фоновому воздействию ДДТ на организм человека с учетом особенностей его метаболизма у крысы [7]. Контрольной группой служило потомство мужского пола, рожденное интактными самками ($n = 24$). ДДТ, его метаболиты и родственные хлорорганические соединения в потребляемых воде и корме отсутствовали, что было подтверждено методом газожидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. Животных выводили из эксперимента передозировкой золетила на 42-е сутки (пубертатный период) и 70-е сутки (постпубертатный период), когда надпочечник крысы достигает своего максимального развития ($n = 12$ в каждой группе) [8]. Эксперимент одобрен этическим комитетом НИИ морфологии человека и проведен в соответствии с нормами действующего законодательства.

Концентрацию альдостерона и кортикостерона в сыворотке крови крыс определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов (*Cusabio*, Китай). Гистологическое исследование экваториальных срезов органа, окрашенных гематоксилином и эозином, проводили методом световой микроскопии на микроскопе *Leica DM2500* (*Leica Microsystems*, Германия). Для электронно-микроскопического исследования надпочечники фиксировали в 2,5 % растворе глутарового альдегида с постфиксацией в 1 % растворе тетраоксида осмия. После стандартной проводки заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие и ультратонкие срезы изготавливали с помощью ультрамикротомы *PowerTome* (*RMC Boeckeler*, США). Срезы исследовали на трансмиссионном электронном микроскопе *Libra 120* (*Carl Zeiss*, Германия). Морфометрические и ультраморфометрические исследования проводили с использованием программы *ImageScope* (*Leica Microsystems*).

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ *Statistica 7.0* (*StatSoft Inc.*, США). Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, описывали средним значением и стандартной ошибкой среднего значения ($M \pm m$). Сравнение независимых групп по количественному признаку выполняли с помощью *t*-критерия Стьюдента с учетом значений критерия Левена о равенстве дисперсий и критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

Результаты и их обсуждение

У крыс, развивавшихся в условиях воздействия низких доз ДДТ, в периоде полового созревания выявлен пониженный уровень продукции альдостерона (см. таблицу).

Гистологическое исследование экваториальных срезов надпочечников выявило меньшую площадь клубочковой зоны по сравнению с контролем (рис. 1; рис. 2, *a*). Ее клетки имели небольшой размер, слабоокисфильную просветленную цитоплазму и округлые крупные ядра. Электронно-микроскопическое исследование показало, что размеры и количество митохондрий в единице площади цитоплазмы статистически значимо не отличались от значений контрольной группы. Однако процент митохондрий с отеком матрикса и объем липидных включений в цитоплазме были значительно меньше, чем в контроле (рис. 3).

После достижения половой зрелости у крыс контрольной группы отмечалось увеличение продукции альдостерона на фоне уменьшения размеров клубочковой зоны (см. таблицу, рис. 1). В клетках наблюдались значительные ультраструктурные изменения, заключающиеся в увеличении числа митохондрий и уменьшении их размера. Отек матрикса митохондрий встречался реже, чем в пубертатном возрасте. Содержание липидных включений тоже уменьшилось (см. рис. 3).

Концентрация минерало- и глюкокортикоидов в сыворотке крови крыс контрольной группы и крыс, развивавшихся при воздействии эндокринного дисраптора ДДТ, в пубертатном периоде (возраст 42 сут) и после достижения половой зрелости (возраст 70 сут) ($M \pm m$)

Serum concentrations of mineralocorticoid and glucocorticoid hormones in pubertal (age 42 d) and postpubertal (age 70 d) control rats and developmentally exposed to endocrine disruptor DDT ($M \pm m$)

Гормоны	Контрольная группа	Группа животных, развивавшихся в условиях низкодозового воздействия ДДТ
Альдостерон, пг/мл: в пубертатном периоде после достижения половой зрелости	138,59 \pm 12,11 264,95 \pm 16,93 [#]	41,50 \pm 2,02* 227,34 \pm 14,33 [#]
Кортикостерон, нг/мл: в пубертатном периоде после достижения половой зрелости	402,47 \pm 27,64 261,63 \pm 20,42 [#]	520,39 \pm 35,64* 289,89 \pm 18,93 [#]

Примечание. * – $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой; [#] – $p < 0,01$ при сравнении с предыдущим сроком исследования.

У крыс, развивавшихся в условиях воздействия низких доз ДДТ, также выявлены повышение продукции альдостерона и тенденция к нормализации его концентрации в сыворотке крови (см. таблицу). Площадь клубочковой зоны увеличилась по сравнению с предыдущим сроком исследования и превысила значения контрольной группы (см. рис. 1). После достижения половой зрелости увеличилось и количество митохондрий в единице площади цитоплазмы, но в гораздо меньшей степени, чем в контроле. При этом размеры митохондрий изменялись незначительно. Процент митохондрий с отеком матрикса, как и в пубертатном периоде, был ниже, чем в контрольной группе. Уменьшилось содержание липидных включений в цитоплазме клеток (см. рис. 3).

Концентрация кортикостерона в сыворотке крови крыс, развивавшихся в условиях воздействия низких доз ДДТ, в пубертатном периоде была повышенной по сравнению с контролем (см. таблицу). Размеры пучковой зоны не отличались от контрольных значений (см. рис. 1), но в ее наружной части отмечались расширение капилляров, обтурация их просветов эритроцитами, очаговые кровоизлияния и гибель клеток (см. рис. 2, б). Ультраструктурные исследования показали, что в более глубоких участках пучковой зоны клетки характеризовались увеличением диаметра и количества митохондрий, а также процента митохондрий с отеком матрикса (рис. 4).

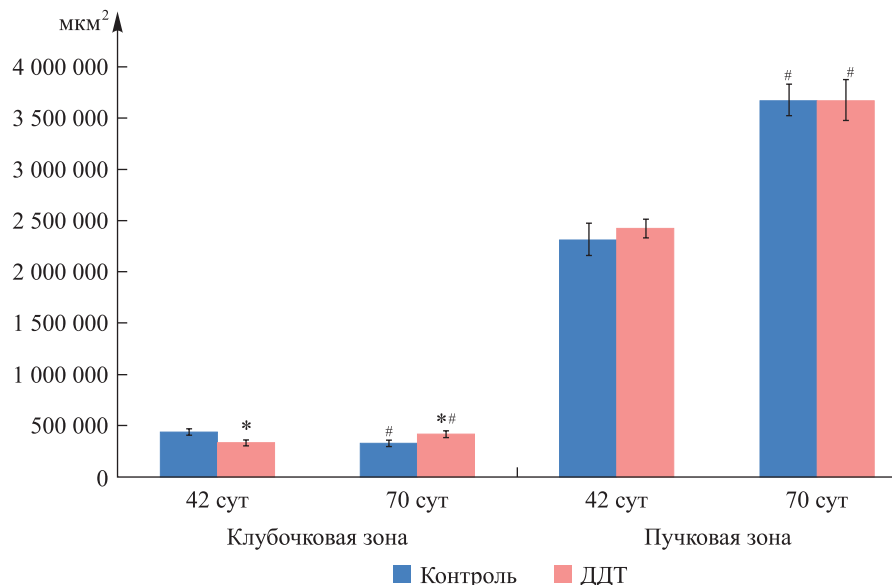


Рис. 1. Отличия возрастных изменений размеров клубочковой и пучковой зон у крыс, развивавшихся при воздействии эндокринного дисраптора ДДТ ($M \pm m$; * – $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой; [#] – $p < 0,01$ при сравнении с предыдущим сроком исследования)

Fig. 1. Differences in age-dependent changes in sizes of zona glomerulosa and zona fasciculata in rats developmentally exposed to endocrine disruptor DDT ($M \pm m$; * – $p < 0,01$ compared to control; [#] – $p < 0,01$ compared to the previous term of exposure)

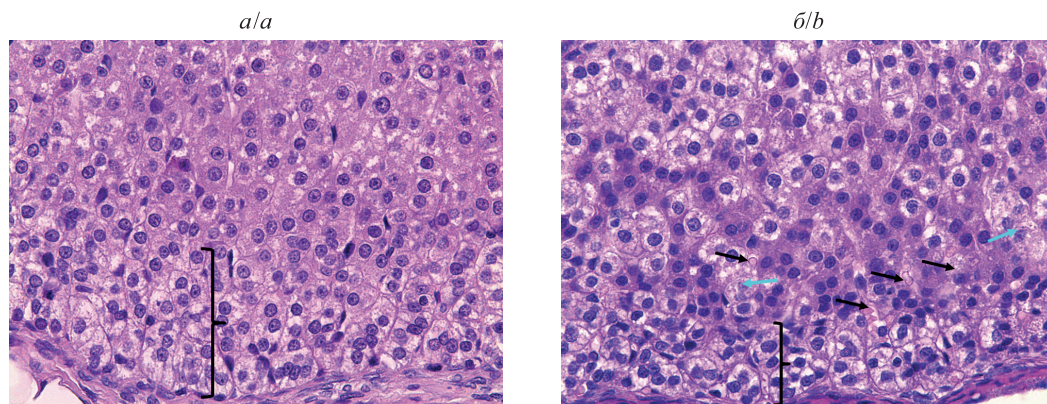


Рис. 2. Структура клубочковой и пучковой зон коркового вещества надпочечников крыс пубертатного возраста, принадлежавших к контрольной группе (а) и развивавшихся при воздействии эндокринного дисраптора ДДТ (б):
а – клубочковая зона (обозначена черной скобкой) хорошо развита и представлена клетками с округлыми ядрами и слабооксифильной цитоплазмой, пучковая зона состоит из крупных клеток с умеренно оксифильной гетерогенной цитоплазмой;
б – клубочковая зона имеет меньшую толщину, ее клетки характеризуются полиморфизмом и гиперхромазией ядер, просветлением цитоплазмы, в наружной части пучковой зоны наблюдаются клетки с гиперхромными ядрами и выраженной оксифилией цитоплазмы, а также группы клеток более крупного размера с просветленной цитоплазмой, слабо окрашенными ядрами с нечетким неровным контуром (указаны голубыми стрелками), сосуды микроциркуляторного русла расширены, их просветы заполнены эритроцитами (указаны черными стрелками).
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 2. Histology of adrenocortical zona glomerulosa and zona fasciculata in pubertal control rats (a) and rats developmentally exposed to endocrine disruptor DDT (b):

a – zona glomerulosa (black bracket) is well developed and is formed by cells with round-in-shape nuclei and slightly eosinophilic cytoplasm, zona fasciculata cells demonstrate larger size and moderate oxiphilic cytoplasm; b – narrow zona glomerulosa composed of pleomorphic cells with hyperchromatic nuclei and enlightened cytoplasm, the outer zona fasciculata exhibits cells with hyperchromatic nuclei and strong eosinophilic cytoplasm as well as groups of bigger cells with enlightened cytoplasm, irregularly shaped pale nuclei with fuzzy outline (blue arrow), microcirculatory vessels are dilated and erythrocytes-filled (black arrow).

Haematoxylin and eosin staining, magnification $\times 400$

После достижения половой зрелости концентрация кортикостерона в сыворотке крови крыс контрольной группы уменьшилась, несмотря на значительное увеличение размеров пучковой зоны (см. таблицу, рис. 1). Электронно-микроскопическое исследование выявило уменьшение числа митохондрий в клетках наряду с увеличением их размера и снижением процента митохондрий с отеком матрикса (см. рис. 4).

У крыс, подвергавшихся воздействию эндокринного дисраптора, концентрация кортикостерона в сыворотке крови уменьшилась и не отличалась от контрольных значений крыс аналогичного возраста (см. таблицу). Размеры пучковой зоны увеличились по сравнению с предыдущим сроком исследования и соответствовали контролю (см. рис. 1). При электронно-микроскопическом исследовании обнаружены аналогичные ультраструктурные изменения в клетках. Количество митохондрий в единице площади цитоплазмы уменьшилось, но превышало контрольные значения. Размеры митохондрий увеличились и не отличались от таковых в контрольной группе. А процент митохондрий с отеком матрикса не изменился и значительно превышал значения контрольных животных. Отличием было уменьшение липидных включений в цитоплазме (см. рис. 4).

Известно, что действие эндокринных дисрапторов может разобщать функциональную связь между уровнем продукции альдостерона и концентрацией калия, а также ангиотензина II, что обусловлено нарушением транскрипции генов, участвующих в обеспечении регуляции деятельности коркового вещества надпочечников [9; 10]. Это указывает на необходимость изучения не только биохимических, но и цитофизиологических механизмов дисрапторного действия. Настоящее исследование показало, что снижение продукции альдостерона в пубертатном периоде при развитии организма в условиях низкодозового воздействия эндокринного дисраптора ДДТ обусловлено как отставанием в развитии клубочковой зоны, так и пониженной функциональной активностью ее клеток. После достижения половой зрелости в норме происходило усиление функциональной активности клеток клубочковой зоны, что подтверждала реорганизация митохондриального аппарата с увеличением числа митохондрий в цито-

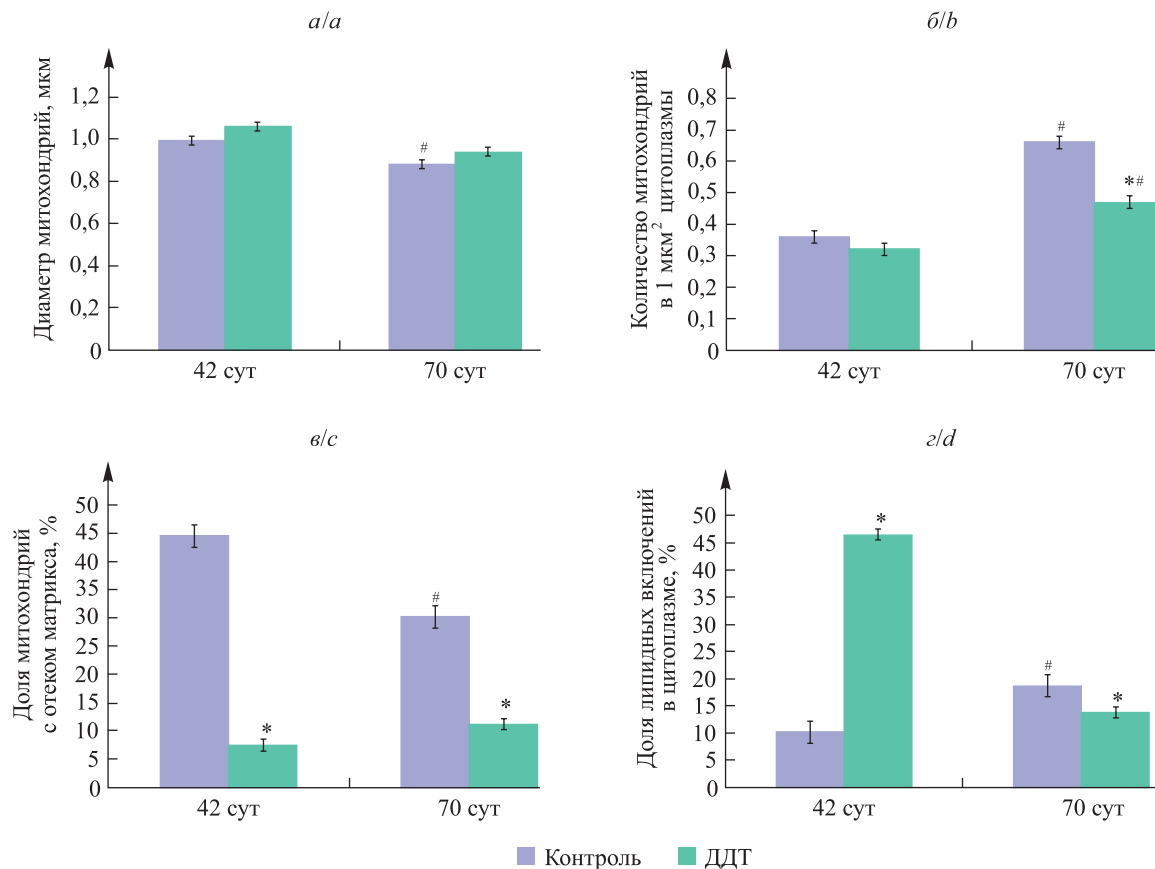


Рис. 3. Отличия в ультраструктуре клеток клубочковой зоны у крыс, развивавшихся при воздействии эндокринного дисраптора ДДТ
($M \pm m$; * – $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой;
– $p < 0,01$ при сравнении с предыдущим сроком исследования)

Fig. 3. Differences in glomerulosa cells fine structure in rats developmentally exposed to endocrine disruptor DDT
($M \pm m$; * – $p < 0.01$ compared to control;
– $p < 0.01$ compared to the previous term of exposure)

плазме и одновременным уменьшением их размера. Настоящее исследование выявило подобные изменения в контрольной группе. У животных, развивавшихся при воздействии ДДТ, возрастные изменения ультраструктуры клеток были выражены в меньшей степени, что отражает их незрелость. Митохондрии являются весьма пластичными органеллами, способными к адаптивной перестройке [11]. Вероятно, именно неспособность к перестройке органелл, обеспечивающих секреторный процесс, обусловила гиперплазию клубочковой зоны. В пользу этого предположения свидетельствует то, что, несмотря на большие размеры клубочковой зоны, амплитуда увеличения продукции минералокортикоидов была меньше, чем у крыс контрольной группы. Схожие изменения мы наблюдали и в фолликулярном эпителии щитовидной железы при воздействии низких доз ДДТ, когда нормализация секреторных процессов достигалась за счет повышения пролиферации, а не экспрессии ключевых молекул, ответственных за синтез гормонов, несмотря на повышенный уровень секреции тиреотропного гормона [12]. Эти данные подтверждают нарушения биогенеза митохондрий при развитии организма в условиях низкодозового воздействия ДДТ и указывают на механизм действия эндокринного дисраптора.

Исследование ультраструктуры клеток пучковой зоны показало, что деструктивные изменения в ее наружной части, выявленные в пубертатном периоде, вызвали реактивное усиление стероидогенеза в ее более глубоких участках, что полностью подтверждает повышенный уровень глюкокортикоидов. После достижения половой зрелости изменения ультраструктуры клеток пучковой зоны у крыс контрольной группы были противоположны таковым в клубочковой зоне. Это связано с активным ростом пучковой зоны, т. е. увеличением числа ее клеток, что не требовало перестроек митохондриального аппарата для интенсификации функциональной активности. У крыс, подвергавшихся воздействию ДДТ, структура пучковой зоны после достижения половой зрелости была восстановлена, ее развитие соответствовало контрольным параметрам. Но ультраструктурные характеристики клеток, такие как

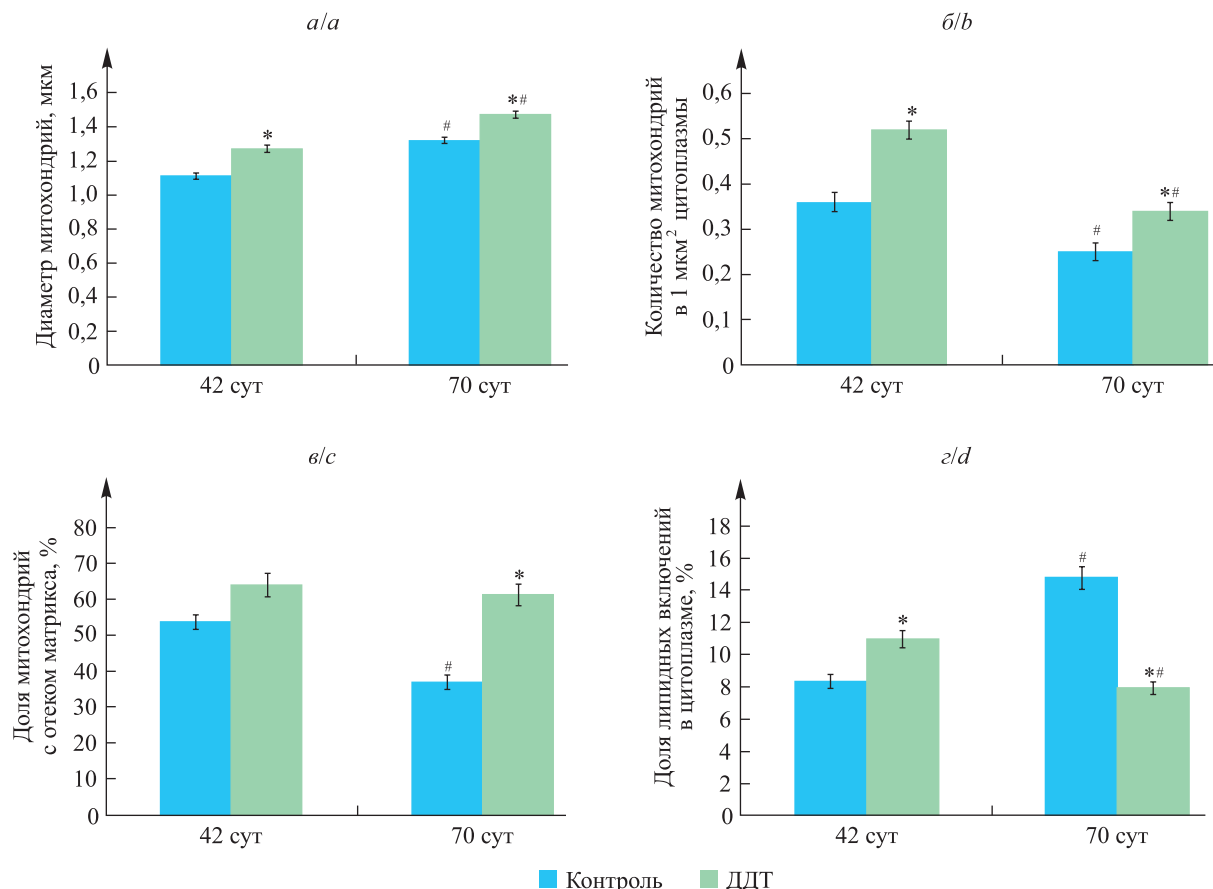


Рис. 4. Отличия в ультраструктуре клеток пучковой зоны у крыс, развивавшихся при воздействии эндокринного дисраптора ДДТ ($M \pm m$; * – $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой; # – $p < 0,01$ при сравнении с предыдущим сроком исследования)

Fig. 4. Differences in fasciculata cells fine structure in rats developmentally exposed to endocrine disruptor DDT ($M \pm m$; * – $p < 0.01$ compared to control; # – $p < 0.01$ compared to the previous term of exposure)

количество митохондрий в единице площади цитоплазмы и процент митохондрий с отеком матрикса, соответствовали таковым у крыс контрольной группы в пубертатном периоде. Большее число митохондрий в цитоплазме клеток, чаще наблюдаемый отек матрикса и меньшее содержание липидных включений по сравнению с возрастным контролем свидетельствуют о необходимости клеток функционировать более активно, что указывает на возможное снижение активности стероидогенных ферментов под воздействием дисраптора как причину ультраструктурных перестроек.

Закключение

Клеточными механизмами нарушения синтеза минералокортикоидов надпочечниками крыс, развивавшихся при пренатальном и постнатальном воздействии эндокринного дисраптора ДДТ, являются нарушения функционирования митохондрий и возрастной перестройки митохондриального аппарата, происходящей при переходе от пубертатного периода к половой зрелости. Механизмы повышенной продукции глюкокортикоидов также связаны с компенсаторной гиперфункцией митохондрий кортикостероцитов.

Библиографические ссылки

1. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkeback NE, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the Endocrine Society. *Endocrinology*. 2012;153(9):4097–4110. DOI: 10.1210/en.2012-1422.
2. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*. 2015;36(6):E1–E150. DOI: 10.1210/er.2015-1010.

3. Fisher M, Arbuckle TE, Liang CL, LeBlanc A, Gaudreau E, Foster WG, et al. Concentrations of persistent organic pollutants in maternal and cord blood from the maternal-infant research on environmental chemicals (MIREC) cohort study. *Environmental Health*. 2016;15(1):59. DOI: 10.1186/s12940-016-0143-y.
4. El-Hefnawy T, Hernandez C, Stabile LP. The endocrine disrupting alkylphenols and 4,4'-DDT interfere with estrogen conversion and clearance by mouse liver cytosol. *Reproductive Biology*. 2017;17(3):185–192. DOI: 10.1016/j.repbio.2017.04.003.
5. Yaglova NV, Yaglov VV. Changes in thyroid status of rats after prolonged exposure to low dose dichlorodiphenyltrichloroethane. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;156(6):760–762. DOI: 10.1007/s10517-014-2443-y.
6. Яглова НВ, Цомартова ДА, Яглов ВВ. Особенности продукции стероидных гормонов надпочечников в пубертатном периоде у крыс, подвергавшихся воздействию низких доз эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном развитии. *Биомедицинская химия*. 2017;63(4):306–311. DOI: 10.18097/PBMC20176304306.
7. Yamazaki H, Takano R, Horiuchi K, Shimizu M, Murayama N, Kitajima M, et al. Human blood concentrations of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) extrapolated from metabolism in rats and humans and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Journal of Health Science*. 2010;56(5):566–575. DOI: 10.1248/jhs.56.566.
8. Pignatelli D, Xiao F, Gouveia AM, Ferreira JG, Vinson GP. Adrenarche in the rat. *Journal of Endocrinology*. 2006;191(1):301–308. DOI: 10.1677/joe.1.06972.
9. Martinez-Arguelles DB, Papadopoulos V. Mechanisms mediating environmental chemical-induced endocrine disruption in the adrenal gland. *Frontiers in Endocrinology*. 2015;6:29. DOI: 10.3389/fendo.2015.00029.
10. Romero DG, Plonczynski MW, Welsh BL, Gomez-Sanchez CE, Zhou MY, Gomez-Sanchez EP. Gene expression profile in rat adrenal zona glomerulosa cells stimulated with aldosterone secretagogues. *Physiological Genomics*. 2007;32(1):117–127. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00145.2007.
11. Zemirli N, Morel E, Molino D. Mitochondrial dynamics in basal and stressful conditions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(2):564. DOI: 10.3390/ijms19020564.
12. Яглова НВ, Яглов ВВ. Механизмы дисрапторного действия дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) на функционирование фолликулярных эпителиоцитов щитовидной железы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;160(8):196–199.

References

1. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the Endocrine Society. *Endocrinology*. 2012;153(9):4097–4110. DOI: 10.1210/en.2012-1422.
2. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*. 2015;36(6):E1–E150. DOI: 10.1210/er.2015-1010.
3. Fisher M, Arbuckle TE, Liang CL, LeBlanc A, Gaudreau E, Foster WG, et al. Concentrations of persistent organic pollutants in maternal and cord blood from the maternal-infant research on environmental chemicals (MIREC) cohort study. *Environmental Health*. 2016;15(1):59. DOI: 10.1186/s12940-016-0143-y.
4. El-Hefnawy T, Hernandez C, Stabile LP. The endocrine disrupting alkylphenols and 4,4'-DDT interfere with estrogen conversion and clearance by mouse liver cytosol. *Reproductive Biology*. 2017;17(3):185–192. DOI: 10.1016/j.repbio.2017.04.003.
5. Yaglova NV, Yaglov VV. Changes in thyroid status of rats after prolonged exposure to low dose dichlorodiphenyltrichloroethane. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;156(6):760–762. DOI: 10.1007/s10517-014-2443-y.
6. Yaglova NV, Tsomartova DA, Yaglov VV. Differences in adrenal steroid hormones production in pubertal rats exposed to low doses of endocrine disruptor DDT during prenatal and postnatal development. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2017;63(4):306–311. Russian. DOI: 10.18097/PBMC20176304306.
7. Yamazaki H, Takano R, Horiuchi K, Shimizu M, Murayama N, Kitajima M, et al. Human blood concentrations of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) extrapolated from metabolism in rats and humans and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Journal of Health Science*. 2010;56(5):566–575. DOI: 10.1248/jhs.56.566.
8. Pignatelli D, Xiao F, Gouveia AM, Ferreira JG, Vinson GP. Adrenarche in the rat. *Journal of Endocrinology*. 2006;191(1):301–308. DOI: 10.1677/joe.1.06972.
9. Martinez-Arguelles DB, Papadopoulos V. Mechanisms mediating environmental chemical-induced endocrine disruption in the adrenal gland. *Frontiers in Endocrinology*. 2015;6:29. DOI: 10.3389/fendo.2015.00029.
10. Romero DG, Plonczynski MW, Welsh BL, Gomez-Sanchez CE, Zhou MY, Gomez-Sanchez EP. Gene expression profile in rat adrenal zona glomerulosa cells stimulated with aldosterone secretagogues. *Physiological Genomics*. 2007;32(1):117–127. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00145.2007.
11. Zemirli N, Morel E, Molino D. Mitochondrial dynamics in basal and stressful conditions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(2):564. DOI: 10.3390/ijms19020564.
12. Yaglova NV, Yaglov VV. [Mechanisms of disruptive action of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) on the function of thyroid follicular epitheliocytes]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2015;160(8):196–199. Russian.

Статья поступила в редакцию 05.06.2020.
Received by editorial board 05.06.2020.