

©Коллектив авторов

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ У КРЫС, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ НИЗКИХ ДОЗ ЭНДОКРИННОГО ДИСРАПТОРА ДДТ В ПРЕНАТАЛЬНОМ И ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ

Н.В. Яглова, Д.А. Цомартова, В.В. Яглов*

Научно-исследовательский институт морфологии человека,
117418, Москва, ул. Цюрупы, 3; эл. почта: yaglova@mail.ru

Исследовали продукцию стероидных гормонов надпочечниками самцов крыс Вистар пубертатного возраста, подвергавшихся воздействию низких доз эндокринного дисраптора дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) в течение пренатального и постнатального или только постнатального периодов онтогенеза. Выявлены диаметрально противоположные изменения продукции минералокортикоидов, глюкокортикоидов, мужских и женских половых гормонов у крыс, подвергавшихся воздействию дисраптора в пренатальном и постнатальном периодах и только в постнатальном периоде онтогенеза. Показано, что ежедневное воздействие низких доз ДДТ усиливает превращение прогестерона в 17-оксипрогестерон и не оказывает избирательного антиандрогенного или проэстрогенного действия, характерного для воздействия токсичных и субтоксичных доз. Установлено, что в изменениях продукции альдостерона и половых стероидов у крыс, подвергавшихся воздействию ДДТ в пре- и постнатальном развитии, играет роль нарушение морфогенеза коркового вещества надпочечников и нарушения микроциркуляции в клубочковой зоне.

Ключевые слова: стероидные гормоны, ДДТ, эндокринные дисрапторы, надпочечник

DOI: 10.18097/PBMC20176304306

ВВЕДЕНИЕ

Регистрируемое в последние десятилетия увеличение числа эндокринопатий у взрослого и детского населения и нарушений развития эндокринной и репродуктивной систем связаны, по мнению многих специалистов, с воздействием новых классов органических соединений, обладающих свойствами эндокринных дисрапторов, к которым организм человека и животных эволюционно не адаптирован [1, 2]. Одним из первых соединений, для которого были установлены свойства эндокринного дисраптора, является пестицид дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), чья персистенция отмечается во всех экосистемах планеты [3]. Большое количество работ посвящено влиянию ДДТ на продукцию стероидных гормонов в надпочечниках и половых железах. Известно, что производные ДДТ способны снижать продукцию кортизола, вызывая некроз клеток пучковой зоны коркового вещества надпочечника, вследствие чего они даже применялись в химиотерапии аденокарцином надпочечников [4, 5]. Имеются данные и о способности митохондриальных цитохромов P450, ферментов семейства CYP11, участвующих в стероидогенезе, принимать участие в метаболизме производных ДДТ, что также приводит к снижению продукции глюкокортикоидов [6]. Результаты исследований функционирования репродуктивной системы выявили изменения, позволившие охарактеризовать ДДТ как эндокринный дисраптор с антиандрогенным и эстрогеноподобным свойствами [7-10]. Однако, анализ литературы за последние 25 лет (то есть с момента появления понятия “эндокринный дисраптор”) показывает, что все сведения о так называемом дисрапторном

действии ДДТ были получены в экспериментальных или скрининговых исследованиях, в которых объекты подвергались действию токсичных или субтоксичных доз [1, 2]. Данные о воздействии низких доз, аналогичных дозам действия естественных гормонов, практически отсутствуют, а способность ДДТ оказывать дисрапторное действие на синтез стероидных гормонов, его проявления и механизмы крайне мало изучены. Целью настоящей работы было изучение изменений продукции стероидных гормонов надпочечников крыс при воздействии низких доз ДДТ в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза.

МЕТОДИКА

Исследование проведено на самцах крыс Вистар (n=30). Опытную группу (n=10) составило мужское потомство самок, которые с первого дня ссаживания с самцами вместо воды получали раствор *o,n*-ДДТ (“Sigma-Aldrich”, США) с концентрацией 20 мкг/л. В подсосном периоде новорожденные крысы потребляли ДДТ с молоком матери, получавшей вместо воды тот же раствор *o,n*-ДДТ, а с трёхнедельного возраста – самостоятельно, до достижения пубертатного возраста. Группой сравнения (n=10) было мужское потомство самок, не получавших ДДТ во время беременности, которое также с первого дня постнатального развития получало ДДТ с молоком матери, затем самостоятельно аналогично опытной группе. Доступ к раствору ДДТ у животных был свободным. Учёт потребления ДДТ производили ежедневно. Расчёт потребляемой дозы ДДТ производили согласно требованиям к определению низких доз,

с учётом пороговых значений низких доз для ДДТ в 50 мкг/кг/сутки [11] и нормативам содержания ДДТ в пищевой продукции согласно техническому регламенту Таможенного Союза [12]. Среднесуточное самостоятельное потребление ДДТ самцами крыс составило $3,71 \pm 0,15$ мкг/кг, что соответствует уровню потребления ДДТ человеком с продуктами питания с учётом особенностей метаболизма ДДТ в организме крысы [13]. Животные контрольной группы ($n=10$) получали водопроводную воду. Отсутствие в воде и стандартном корме для лабораторных животных ДДТ, его метаболитов и родственных хлорорганических соединений было подтверждено методом газожидкостной хроматографии.

Животных выводили из эксперимента передозировкой золетилы в возрасте 42-х суток, что соответствует началу пубертатного периода. На этом этапе корковое вещество надпочечников характеризуется высокой функциональной активностью, включая и сетчатую зону, являющуюся основным продуцентом тестостерона и эстрогенов в этом возрасте, так как активация синтеза половых гормонов в семенниках начинается неделей позже [14], а, следовательно, основной пул стероидных гормонов в системном кровотоке формируют надпочечники.

В сыворотке крови крыс методом иммуноферментного анализа с помощью высокочувствительных коммерческих наборов определяли концентрацию альдостерона ("Cusabio", Китай), кортикостерона ("IDS", США), эстрадиола и эстрогена ("DBC", США), свободной фракции тестостерона ("DBC", США), прогестерона ("DBC", США) и 17-оксипрогестерона ("Monobind", США).

Надпочечники фиксировали в растворе Буэна. После стандартной гистологической проводки изготавливали экваториальные срезы органа, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование гистологических препаратов проводили методом световой микроскопии и компьютерной морфометрии с использованием программы ImageScore ("Leica Microsystems", Германия). Определяли диаметр надпочечников и толщину коркового вещества в мкм, а также площади клубочковой, пучковой и сетчатой зон в мкм².

Эксперимент выполнен в соответствии с Правилами лабораторной практики с использованием экспериментальных животных, утверждёнными приказом Минздрава РФ №267 от 19.06.2003 г., и этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (1986 г.).

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 ("Statsoft Inc.", США). Для описания количественных признаков проводили анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения с использованием критериев Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, описывали средним значением M и стандартной

ошибкой среднего значения m . Сравнение независимых групп по количественному признаку выполняли с помощью параметрического дисперсионного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Воздействие низких доз ДДТ с первого дня пренатального развития вызывает существенные сдвиги в функционировании коркового вещества надпочечников у крыс (таблица). В пубертатном возрасте отмечается умеренно повышенный уровень кортикостерона в сыворотке крови и значительное снижение концентрации альдостерона по сравнению с контрольными значениями. Концентрации женских половых стероидов, продуцируемых в сетчатой зоне, существенно снижены. Также уменьшено и содержание в системном кровотоке тестостерона (таблица). У крыс стероидогенез в корковом веществе надпочечников имеет свои видовые особенности, отличающие его от синтеза минералокортикоидов, глюкокортикоидов и половых стероидов у человека. Причиной является низкая активность 17 α -гидроксилазы, катализирующей реакцию гидроксирования прегненолона и прогестерона с образованием 17-оксипрогестерона, конечным продуктом превращения которого в эндокриноцитах пучковой зоны является кортизол, а в сетчатой зоне – дигидроэпиандростерон [14]. В эндокриноцитах клубочковой и пучковой зон крыс синтез стероидных гормонов происходит одинаково путем превращения прогестерона в 11-дезоксикортикостерон и отличается только последней реакцией, в которой в пучковой зоне 11-дезоксикортикостерон превращается в кортикостерон, а в клубочковой – в альдостерон [15] (рис. 1). Соответственно, клетки клубочковой и пучковой зон имеют практически одинаковый набор ферментов, катализирующих данные реакции. Поскольку синтез ферментов стимулирует адrenокортикотропный гормон (АКТГ), то у крыс чувствительность клеток клубочковой зоны в АКТГ более высокая, чем у человека [16]. Наблюдаемое повышение продукции кортикостерона могло, таким образом, по принципу обратной связи ингибировать синтез гормонов в АКТГ-зависимых зонах – сетчатой и клубочковой. Выявленное увеличение концентрации прогестерона и его основного метаболита кортикостерона на фоне пониженной продукции минералокортикоидов и половых стероидов указывает на стимулирующее действие эндокринного дисраптора на стероидогенез в клетках пучковой зоны. Особенностью крыс, подвергавшихся ежедневному воздействию низких доз ДДТ в течение пренатального и постнатального периодов развития, является повышение уровня 17-оксипрогестерона, концентрация которого в сыворотке крови крыс в норме чрезвычайно мала. Это свидетельствует, что воздействие дисраптора не снижает гидроксирование прогестерона, а, следовательно, уменьшение продукции мужских и женских половых стероидов связано с нарушением более поздних этапов их синтеза. Таким образом,

Таблица. Изменения концентраций стероидных гормонов у крыс пубертатного возраста, подвергавшихся воздействию низких доз ДДТ в течение пренатального и постнатального периодов, а также только в течение постнатального периода онтогенеза ($M \pm m$)

Показатель \ Группа	Контрольная	Пренатальное и постнатальное воздействие ДДТ	Постнатальное воздействие ДДТ
Альдостерон, нмоль/л	$0,38 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,006^*$	$0,56 \pm 0,05^{\sim}$
Кортикостерон, мкмоль/л	$1,09 \pm 0,06$	$1,50 \pm 0,09^*$	$0,51 \pm 0,05^{\sim}$
Эстрадиол, нмоль/л	$0,05 \pm 0,005$	0	$0,06 \pm 0,006^{\sim}$
Эстрон, нмоль/л	$0,33 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,01^*$	$0,42 \pm 0,02^{\sim}$
Прогестерон, нмоль/л	$40,38 \pm 2,32$	$50,48 \pm 0,32^*$	$19,24 \pm 0,70^{\sim}$
17-оксипрогестерон, нмоль/л	$0,15 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,02^*$	$0,18 \pm 0,008^{\sim}$
Тестостерон свободный, пмоль/л	$10,78 \pm 0,07$	$0,94 \pm 0,03^*$	$20,94 \pm 1,53^{\sim}$

Примечание: * - статистически значимые отличия от контрольной группы, \sim - отличия группы крыс, подвергавшихся воздействию ДДТ только в постнатальном периоде от группы, подвергавшейся воздействию ДДТ в пренатальном и постнатальном периодах ($p < 0,01$).

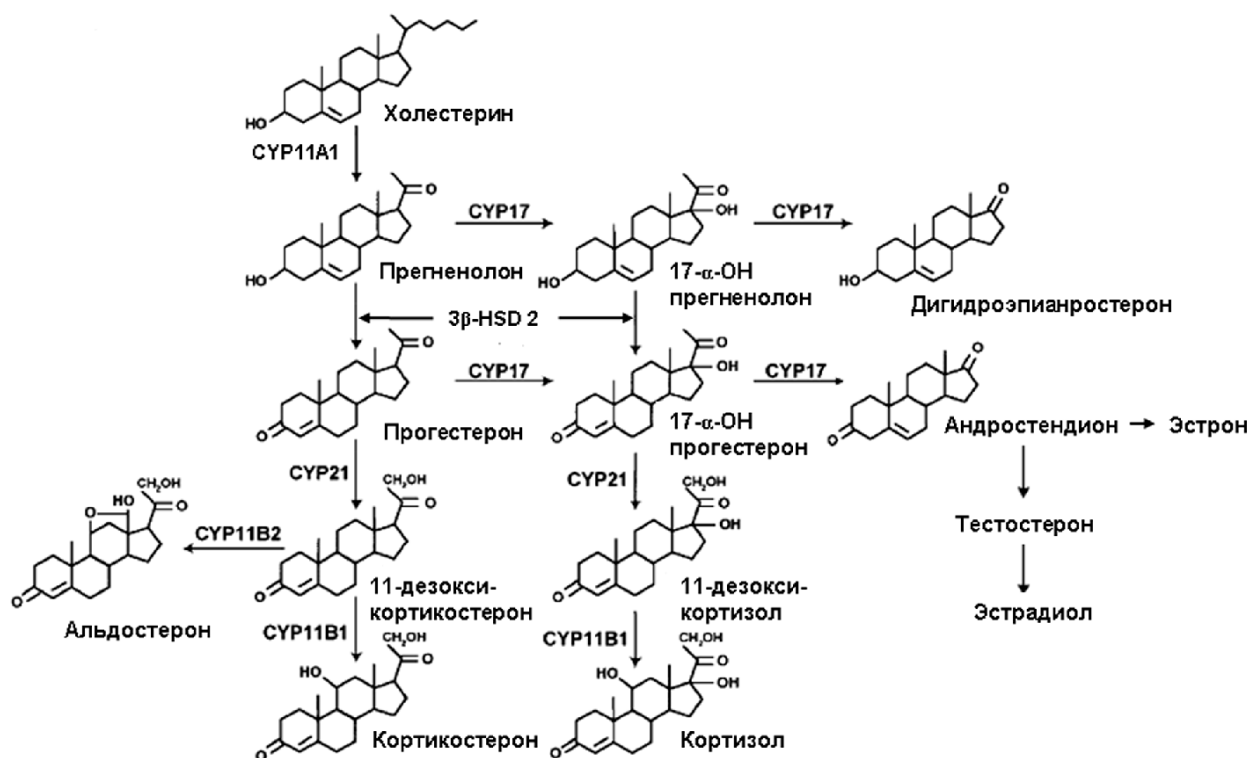


Рисунок 1. Стероидогенез в коре надпочечников. По данным работы [25] с изменениями. Продукты генов: CYP11A - 20,22-десмолаза (фермент, расщепляющий боковую цепь холестерина); CYP11B1 - 11β-гидроксилаза; CYP11B2 - альдостеронсинтаза; CYP17 - 17-гидроксилаза; CYP21 - 21-гидроксилаза; 3β-HSD2 - 3β-гидроксистероиддегидрогеназа.

выявленные изменения, вероятно, обусловлены как непосредственным дисрапторным действием ДДТ, так и реакцией гипоталамо-гипофизарного комплекса.

У крыс, подвергавшихся воздействию низких доз ДДТ в течение постнатального периода онтогенеза, концентрации стероидных гормонов в системном кровотоке качественно отличались от таковых у крыс, подвергавшихся воздействию дисраптора в течение пре- и постнатальных этапов развития (рис. 2). В пубертатном периоде у животных данной группы наблюдали пониженный уровень кортикостерона и повышенное содержание альдостерона, эстрадиола, эстрона и тестостерона (таблица). Таким образом, изменения продукции стероидных гормонов были диаметрально противоположны таковым

у животных, подвергавшихся воздействию ДДТ как в пренатальном, так и постнатальном периодах онтогенеза. Общей чертой у этих групп были реципрокные соотношения между концентрацией глюкокортикоидов и минералокортикоидов (рис. 2), а также половых гормонов, что также указывает на регулирующее влияние АКТГ. Снижение концентрации кортикостерона сопровождалось снижением и уровня его предшественника прогестерона, что свидетельствует о подавлении стероидогенеза в клетках пучковой зоны. Уровень 17-оксипрогестерона при этом превышал контрольные значения, что на фоне его активного превращения в половые стероиды подтверждает, что ДДТ не нарушает гидроксилирование прогестерона.

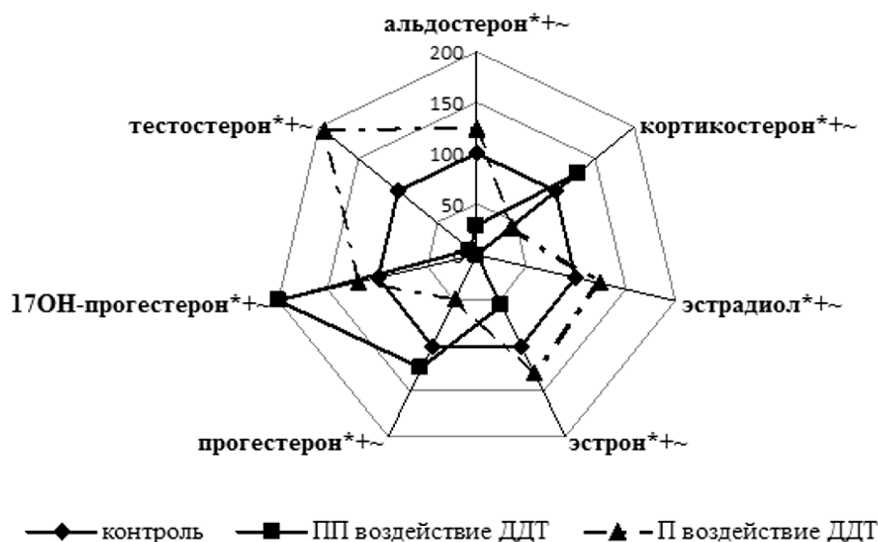


Рисунок 2. Относительные изменения стероидного профиля сыворотки крови крыс, подвергавшихся воздействию ДДТ в течение пренатального и постнатального и только в течение постнатального периодов онтогенеза. Здесь и в рисунке 3: значения контрольной группы приняты за 100%, * - статистически значимые отличия группы крыс, подвергавшихся пренатальному и постнатальному воздействию ДДТ (ПП воздействие ДДТ), от контрольной группы, + - отличия группы крыс, подвергавшихся постнатальному воздействию ДДТ (П воздействие ДДТ), от контрольной группы, ~ - отличия группы крыс, подвергавшихся воздействию ДДТ только в постнатальном периоде от группы, подвергавшейся воздействию ДДТ в пренатальном и постнатальном периодах ($p < 0,01$).

17-оксипрогестерон у крыс является показателем активации синтеза андрогенов и эстрогенов. В постнатальном развитии у крыс отмечается два пика 17-оксипрогестерона в системном кровотоке – в конце третьей недели, что связано с началом синтеза половых гормонов надпочечниками и в конце 8-ой недели, когда семенники начинают продуцировать тестостерон [14]. У крыс, подвергавшихся пре- и постнатальному воздействию дисраптора, на фоне снижения уровней как тестостерона, так и эстрогенов отмечено закономерное повышение концентрации 17-оксипрогестерона. У крыс, получавших ДДТ только в постнатальном периоде онтогенеза, пониженный уровень прогестерона сочетался с повышением концентрации 17-оксипрогестерона в системном кровотоке. Это подтверждает преимущественное гидроксирование прогестерона у 17-го атома углерода над 21-ым, как один из молекулярных механизмов дисрапторного действия ДДТ.

Полученные данные показывают, что дисрапторное действие низких доз ДДТ на стероидогенез в отдельных зонах коркового вещества не избирательно в отличие от токсического действия больших доз, вызывающих некроз клеток только в пучковой зоне [17]. Также оно не оказывает ни антиандрогенного, ни проэстрогенного действия, так как концентрации андрогенов и эстрогенов изменяются одинаково или в сторону повышения или в сторону понижения в опытных группах. Значительное снижение синтеза тестостерона закономерно приводило к уменьшению его превращения в эстрадиол, вследствие чего основным эстрогеном в этой группе животных становился

эстрон, являющийся продуктом ароматизации предшественника тестостерона андростендиона. Повышение концентрации тестостерона у крыс при воздействии ДДТ сопровождалось одинаковым повышением концентрации как эстрадиола, так и эстрона, то есть в повышении продукции половых стероидов ведущую роль играла активация превращений 17-оксипрогестерона в андрогены.

Вопрос о механизмах дисрапторного действия на продукцию стероидных гормонов в первую очередь требует установления роли и доминирования либо морфогенетических, клеточных, либо молекулярных механизмов, для чего было проведено морфологическое исследование надпочечников. У крыс обеих опытных групп надпочечники имели типичное строение, полностью сформированное корковое вещество, в котором выделялись клубочковая, пучковая и сетчатая зоны. Структура мозгового вещества не имела принципиальных отличий от контрольных животных. Следовательно, воздействие низких доз ДДТ не нарушало основные механизмы органогенеза. У крыс, подвергавшихся воздействию ДДТ в пре- и постнатальном периодах, наблюдали уменьшение площади клубочковой и сетчатой зон в корковом веществе (рис. 3). Исследование гистологических препаратов выявило значительные нарушения микроциркуляции в клубочковой зоне, проявляющиеся расширением капилляров, стазом эритроцитов, а также кровоизлияниями на границе клубочковой и пучковой зон, что приводило к дистрофии и гибели эндокриноцитов пучковой зоны в области кровоизлияний. Известно, что гипоксия надпочечника является причиной снижения синтеза альдостерона [16]. У крыс, подвергавшихся воздействию низких доз

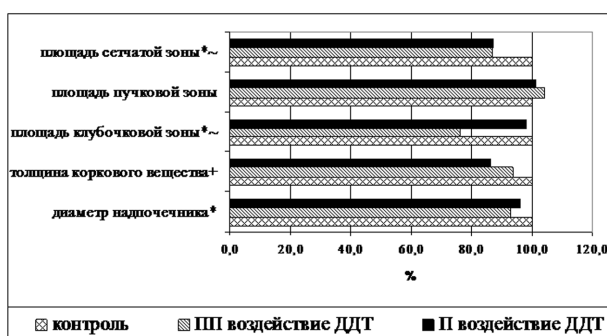


Рисунок 3. Относительные изменения морфометрических показателей надпочечников крыс, подвергавшихся воздействию ДДТ в течение пренатального и постнатального и только в течение постнатального периодах онтогенеза.

ДДТ только в постнатальном онтогенезе, уменьшения площади клубочковой зоны не выявлено. Сетчатая зона была сужена (рис. 3), но отличалась повышенной клеточной плотностью. Стазы эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла в клубочковой зоне не выявлены, а очаговые кровоизлияния на границе клубочковой и пучковой зон встречались реже.

Таким образом, результаты исследования указывают на роль нарушений гемоциркуляции в клубочковой зоне и недоразвитие клубочковой и сетчатой зон в снижении продукции альдостерона и половых стероидов у крыс, подвергавшихся воздействию дисраптора как в пренатальном, так и постнатальном периодах развития, и участие гипоталамо-гипофизарного комплекса в повышении продукции этих гормонов у крыс, подвергавшихся воздействию ДДТ в постнатальном развитии.

Наиболее важным является идентичность морфологических изменений пучковой зоны у этих экспериментальных групп при диаметрально противоположных показателях её секреторной активности. Пучковая зона является наиболее чувствительной к действию АКТГ, но оценить взаимоотношения изменений продукции глюкокортикоидов по уровню АКТГ в системном кровотоке крайне затруднительно из-за существования так называемой диссоциации АКТГ и глюкокортикоидов [18-20], при которой четкой реципрокной зависимости этих показателей не наблюдается в отличие от других гипофиз-зависимых гормонов, например, тиреоидных. Эндокриноциты клубочковой и пучковой зон у крыс имеют почти одинаковый набор ферментов, следовательно, стимуляция АКТГ должна приводить к одинаковым изменениям стероидогенеза. Но из-за более сложной тройной регуляции клеток клубочковой зоны, продукция минералокортикоидов может отличаться. Следовательно, изменения продукции кортикостерона могут быть обусловлены степенью дифференцировки эндокриноцитов и отражать выраженность как дегенеративных, так и регенеративных процессов в пучковой зоне.

Сравнение изменений в группах крыс, подвергавшихся воздействию дисраптора в пре- и постнатальном и только в постнатальном

периодах развития, позволяет выявить особенности стероидогенеза, обусловленные действием ДДТ на формирующиеся надпочечники плода. Известно, что у крыс продукция кортикостерона надпочечниками плода достигает максимума на 19-ые сутки внутриутробного развития [21]. Тестостерон начинает синтезироваться в клетках Лейдига плодов на 15,5 сутки, увеличиваясь к 18,5 суткам [22]. После рождения продукция стероидных гормонов надпочечниками значительно уменьшается в течение первых двух недель, а синтез тестостерона в семенниках снижается почти до нуля [23]. Таким образом, у крыс, подвергавшихся воздействию ДДТ только в постнатальном развитии, дисраптор начинал оказывать действие в период пониженной секреции стероидов и усиливал синтез половых стероидов к пубертатному периоду. У крыс, подвергавшихся воздействию ДДТ и в пренатальном, и в постнатальном периодах, развитие коркового вещества надпочечников и начало синтеза стероидов происходили на фоне действия дисраптора, который, как известно, легко преодолевает плацентарный барьер [24]. Это могло оказывать влияние на темпы и сроки становления и повышения стероидогенеза в плодном периоде, снижения после рождения и повторного повышения в пубертатном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Воздействие низких доз ДДТ в течение пренатального и постнатального этапов развития приводит к изменению продукции всех классов стероидных гормонов у крыс к пубертатному периоду.

Воздействие низких доз ДДТ формирует стероидный профиль с диаметрально противоположными изменениями у крыс, подвергавшихся воздействию дисраптора в пренатальном и постнатальном и только в постнатальном периодах онтогенеза, с реципрокными отношениями минералокортикоидов и половых стероидов по отношению к глюкокортикоидам.

ДДТ, ежедневно действуя в низких дозах на развивающийся организм, не оказывает избирательного антиандрогенного или проэстрогенного действия, характерного для воздействия больших доз. Дисрапторное действие ДДТ в пубертатном периоде связано с усилением превращения прогестерона в 17-оксипрогестерон.

Изменения продукции альдостерона и половых стероидов у крыс, подвергавшихся воздействию ДДТ в пре- и постнатальном развитии, обусловлены в том числе и нарушениями морфогенеза коркового вещества надпочечников, и нарушениями микроциркуляции в клубочковой зоне.

Полученные данные об изменениях стероидного профиля сыворотки крови крыс в пубертатном периоде указывают на качественно иной характер действия ДДТ как эндокринного дисраптора по сравнению с эффектами его токсичных и субтоксичных доз.

ЛИТЕРАТУРА

1. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012. (2013) An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO, 296p.
2. Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health. (2012) WHO, 84p.
3. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.-P., Giudice L., Hauser R., Prins G., Soto A., Zoeller T., Gore A. (2009) *Endocrine Rev.*, **30**, 293-342.
4. Lindhe O., Skogseid B., Brandt I. (2002) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 1319-1326.
5. Asp V., Ullerås E., Lindström V., Bergström U., Oskarsson A., Brandt I. (2010) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **242**, 281-289.
6. Lund B.-O., Lund J. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**, 20895-20897.
7. Wolf C. Jr., Lambright C., Mann P., Price M., Cooper R., Ostby J., Gray L. Jr. (1999) *Toxicol. Industrial Health*, **15**, 94-118.
8. Krstevska-Konstantinova M., Charlier C., Craen M., Du Caju M., Heinrichs C., de Beaufort C., Plomteux G., Bourguignon J. (2001) *Human Reproduction*, **16**, 1020-1026.
9. Vasiliu O., Muttinemi J., Karmaus W. (2004) *Human Reproduction*, **19**, 1506-1512.
10. Ozen S., Darcan S. (2011) *J. Clin. Res. Ped. Endo.*, **3**(1), 1-6.
11. Vandenberg L., Colborn T., Hayes T., Heindel J., Jacobs D. Jr., Lee D.-H., Shioda T., Soto A., vom Saal F., Welshons W., Zoeller T., Myers J. (2012) *Endocrine Rev.*, **33**, 378-455.
12. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 “О безопасности пищевой продукции”. СПб: ГИОРД. 2015. 176с.
13. Yamazaki H., Takano R., Horiuchi K., Shimizu M., Murayama N., Kitajima M., Shono F. (2010) *J. Health Sci.*, **56**, 566-575.
14. Pignatelli D., Xiao F., Gouvêa A., Ferreira J., Vinson G. (2006) *J. Endocrinol.*, **191**, 301-308.
15. Brock B.J., Waterman M.R. (1999) *Biochemistry*, **38**, 1598-1606.
16. Bruder E., Nagler A., Raff H. (2002) *J. Endocrinol.*, **172**, 595-604.
17. Lindhe O., Skogseid B., Brandt I. (2002) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 1319-1326.
18. Djordjevic J., Cvijic G., Davidovic V. (2003) *Physiol. Res.*, **52**, 67-72.
19. Steckler T., Kalin N., Reul J. (2005) *Handbook of Stress and the Brain. Part I. The Neurobiology of Stress*, Vol. 15, Elsevier Science, 856p.
20. Ulrich-Lai Y.M., Engeland W.C. (2002) *Neuroendocrinology*, **76**, 79-92.
21. Boudouresque F., Guillaume V., Grino M., Strbak V., Chautard T., Conte-Devolx B., Olive C. (1988) *Neuroendocrinology*, **48**, 417-422.
22. Griswold S., Behringer R. (2009) *Sex. Dev.*, **3**, 1-15.
23. Could E., Woolley C., McEwen B. (1991) *J. Comp. Neurol.*, **313**(3), 479-485.
24. Vall O., Gomez-Culebras M., Puig C., Rodriguez-Carrasco E., Gomez Baltazar A., Canchucaja L., Joya X., Garcia-Algar O. (2014) *PLoS One*, **9**(1), e83831.
25. Rosol T., Yarrington J., Latendresse J., Capen C. (2001) *Toxicol. Pathol.*, **29**(1), 41-48.

Поступила: 21. 04. 2017.
Принята к печати: 05. 06. 2017.

DIFFERENCES IN ADRENAL STEROID HORMONES PRODUCTION IN PUBERTAL RATS EXPOSED TO LOW DOSES OF ENDOCRINE DISRUPTOR DDT DURING PRENATAL AND POSTNATAL DEVELOPMENT

N.V. Yaglova, D.A. Tsomartova, V.V. Yaglov

Institute of Human Morphology,
3 Tsurupa st., 117418, Moscow, Russia; e-mail: yaglova@mail.ru

Production of adrenal steroid hormones in pubertal male Wistar rats exposed to low doses of DDT during both prenatal and postnatal and only postnatal development was evaluated. Altered production of all types of steroid hormones and serum steroid profile with opposite changes in rats exposed prenatally and postnatally, and only postnatally was found. The study showed that daily exposure to low doses of DDT enhanced conversion of progesterone to 17OH-progesterone and did not exert selective antiandrogenic or proestrogenic action unlike effect of toxic and subtoxic doses. Impaired morphogenesis of the adrenal cortex and circulatory disorders in zona glomerulosa contributed to reduced aldosterone and sex steroid hormones production.

Key words: steroid hormones, DDT, endocrine disruptor, adrenal gland