

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НИЗКИХ ДОЗ ЭНДОКРИННОГО ДИСРАПТОРА ДИХЛОРДИФЕНИЛТРИХЛОРЭТАНА

УДК 616.44.001.6–008:57.055:615.015
Поступила 28.04.2014 г.



В.В. Яглов, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы;
Н.В. Яглова, д.м.н., зав. лабораторией развития эндокринной системы

НИИ морфологии человека Российской академии медицинских наук, Москва, 117418, ул. Цюрупы, 3

Цель исследования — изучить морфологические и функциональные изменения щитовидной железы крыс при длительном воздействии низких доз эндокринного дисраптора дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ), предусмотренных максимально допустимыми уровнями его содержания в продуктах питания.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на половозрелых самцах крыс линии Вистар ($n=64$), которым питьевую воду заменили на водные растворы о,р-ДДТ с концентрацией 20 и 80 мкг/л. Среднесуточное потребление ДДТ крысами составляло $1,89 \pm 0,86$ и $7,77 \pm 0,17$ мкг/кг соответственно. Через 6 и 10 нед после начала эксперимента определяли концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс и исследовали гистологические препараты щитовидной железы.

Результаты. Потребление ДДТ приводит к снижению функциональной активности щитовидной железы с последующим реактивным повышением секреции тиреотропного гормона и повышением продукции трийодтиронина — признакам, характерным для ранней стадии йододефицитного состояния. Восстановление тиреоидного статуса через 10 нед потребления ДДТ происходит за счет диффузной микрофолликулярной перестройки паренхимы щитовидной железы.

Заключение. Длительное воздействие низких доз ДДТ способно снижать функциональную активность щитовидной железы. Реактивное повышение продукции тиреоидных гормонов аналогично ранней стадии йододефицитного состояния, но морфологические изменения щитовидной железы при воздействии ДДТ отличаются. Таким образом, длительное потребление низких доз ДДТ может усугублять алиментарный йододефицит и за счет стимуляции гиперпластических процессов в железе служить фактором риска онкологических заболеваний.

Ключевые слова: эндокринный дисраптор; ДДТ; щитовидная железа; тиреоидные гормоны.

English

Alterations of Thyroid Morphology and Function after Long-Term Exposure to Low Doses of Endocrine Disruptor Dichlorodiphenyltrichloroethane

V.V. Yaglov, D.Med.Sc., Professor, Principal Research Worker of Endocrine System Development Laboratory;
N.V. Yaglova, D.Med.Sc., Head of Endocrine System Development Laboratory

Scientific Research Institute of Human Morphology of the Russian Academy of Medical Science, Tzurupa St., 3, Moscow, Russian Federation, 117418

The aim of the investigation was to evaluate changes in thyroid morphology and function after different long-term exposure to low doses of endocrine disruptor dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) under the maximum permissible levels in food products.

Materials and Methods. The experiment was performed on adult male Wistar rats ($n=62$). Drinking water was substituted for water solution of o,p-DDT 20 and 80 $\mu\text{g/L}$. Mean daily consumption of DDT was 1.89 ± 0.86 and 7.77 ± 0.17 $\mu\text{g/kg}$ body weight, respectively. Rat serum thyroid hormone content and histology of the thyroid glands were studied after 6 and 10 weeks of exposure to DDT.

Results. 6-week exposure to DDT caused inhibition of thyroid function followed by reactive increase of thyroid stimulating hormone secretion and triiodothyronine production. These symptoms were similar to those of the early stage of iodine deficiency. Restoration of rat thyroid status after 10 weeks of exposure was achieved due to diffuse microfollicular transformation of thyroid parenchyma.

Для контактов: Яглова Наталья Валентиновна, e-mail: yaglova@mail.ru

Conclusion. Exposure to low doses of DDT inhibits thyroid function. Reactive increase of thyroid hormone production after exposure to DDT and in iodine deficiency is similar, but early changes in thyroid histology are different. Long-term exposure to DDT is supposed to aggravate iodine deficiency and to be a risk factor of thyroid tumors.

Key words: endocrine disruptor; dichlorodiphenyltrichloroethane; thyroid; thyroid hormones.

Исследование действия эндокринных дисрапторов на функционирование органов и систем — одна из приоритетных проблем клинической и фундаментальной медицины [1]. Эндокринные дисрапторы — экзогенные вещества, содержащиеся в почве, воде, воздухе, пищевых продуктах и некоторых промышленных изделиях. Поступая в организм, эти вещества оказывают гормоноподобные эффекты, нарушающие гомеостатические механизмы регуляции эндогенными гормонами процессов жизнедеятельности живых организмов [1, 2]. К числу наиболее распространенных эндокринных дисрапторов, содержащихся в окружающей среде, относится пестицид дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) [2]. При длительном употреблении в пищу продуктов с его содержанием он способен накапливаться в органах животных и человека: печени, мозге, тимусе, семенниках и в наибольшей мере — в жировой ткани [1, 2].

Цель исследования — изучить морфологические и функциональные изменения щитовидной железы крыс при длительном воздействии низких доз эндокринного дисраптора дихлордифенилтрихлорэтана в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование проведено на самцах крыс линии Вистар ($n=64$) массой 80–100 г. Расчет потребляемой дозы ДДТ выполняли согласно требованиям к определению низких доз [3] с учетом пороговых значений низких доз для ДДТ (50 мкг/кг/сут) [4] и нормативов содержания ДДТ в продуктах питания в Российской Федерации [5]. Животные опытных групп вместо воды получали растворы о,п-ДДТ (Sigma, США) с концентрацией 20 ($n=22$) и 80 мкг/л ($n=22$) в течение 6 и 10 нед. Среднесуточное потребление ДДТ составило $1,89 \pm 0,86$ и $7,77 \pm 0,17$ мкг/кг соответственно. Животные контрольной группы ($n=20$) получали водопроводную воду. Отсутствие в водопроводной воде и корме для лабораторных животных ДДТ, его метаболитов и родственных хлороорганических соединений было подтверждено методом газожидкостной хроматографии. Животных выводили из эксперимента через 6 и 10 нед передозировкой золетила.

Эксперимент одобрен Этическим комитетом НИИ морфологии человека РАМН и выполнен в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, утвержденными приказом Минздрава СССР №577 от 12.08.1977 г., и этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.).

В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов (Cusabio Biotech, Китай; Monobind, США) оп-

ределяли концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (T_4), свободного тироксина (cT_4), общего трийодтиронина (T_3), свободного трийодтиронина (cT_3). Рассчитывали долю концентрации cT_4 и cT_3 от концентрации T_4 и T_3 ($\%cT_4$ и $\%cT_3$) и соотношение cT_3/cT_4 . Щитовидную железу (ЩЖ) фиксировали в жидкости Буэна, после стандартной проводки изготавливали парафиновые срезы. Гистологические препараты ЩЖ окрашивали гематоксилином и эозином, проводили ШИК-реакцию. Препараты исследовали методом световой микроскопии и компьютерной морфометрии с использованием программы ImageScope (Leica Microsystems, Австрия). Определяли размеры фолликулов, высоту фолликулярных тироцитов и размеры их ядер, содержание коллоида в полости фолликулов и индекс Брауна (отношение диаметра фолликула к двойной высоте фолликулярных тироцитов), являющийся показателем ретенции коллоида. Исследование проводили с учетом особенностей регионарного строения долей ЩЖ крыс, по отдельности в центральных и периферических зонах долей, составляющих одну треть и две трети доли соответственно [6].

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 M и стандартной ошибкой среднего значения m . На их основе производили перевод абсолютных значений в относительные, приняв значения контрольной группы за единицу. Сравнение независимых групп по количественному признаку выполняли с помощью t -критерия Стьюдента с учетом значений критерия Левена о равенстве дисперсий, а также критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

Результаты.

Через 6 нед потребления ДДТ в дозе $1,89 \pm 0,86$ мкг/кг/сут у крыс отмечалось повышение концентрации T_4 и менее выраженное повышение cT_4 в системном кровотоке. Доля cT_4 не изменялась по сравнению со значениями контрольной группы. Также выявлено значительное повышение концентрации T_3 , cT_3 и $\%cT_3$ и уменьшение секреции ТТГ гипофизом (рис. 1).

У крыс с потреблением ДДТ в дозе $7,77 \pm 0,17$ мкг/кг/сут также отмечено увеличение концентрации T_4 . Особенностью явилось более низкое, не отличающееся от значений контрольной группы содержание T_3 , в то время как концентрация cT_3 превышала значения контрольной группы, при этом была ниже, чем в группе крыс, потреблявших ДДТ в меньшей дозе. Как и в предыдущей группе, наблюдался дисбаланс в соотношении cT_3/cT_4 в сторону превалирования cT_3 .

Рис. 1. Изменения относительных значений тиреоидного статуса крыс, потреблявших ДДТ в течение 6 и 10 нед. Значения контрольной группы приняты за единицу. * — статистически значимые отличия от значений контрольной группы, ^ — от значений предыдущего срока исследования

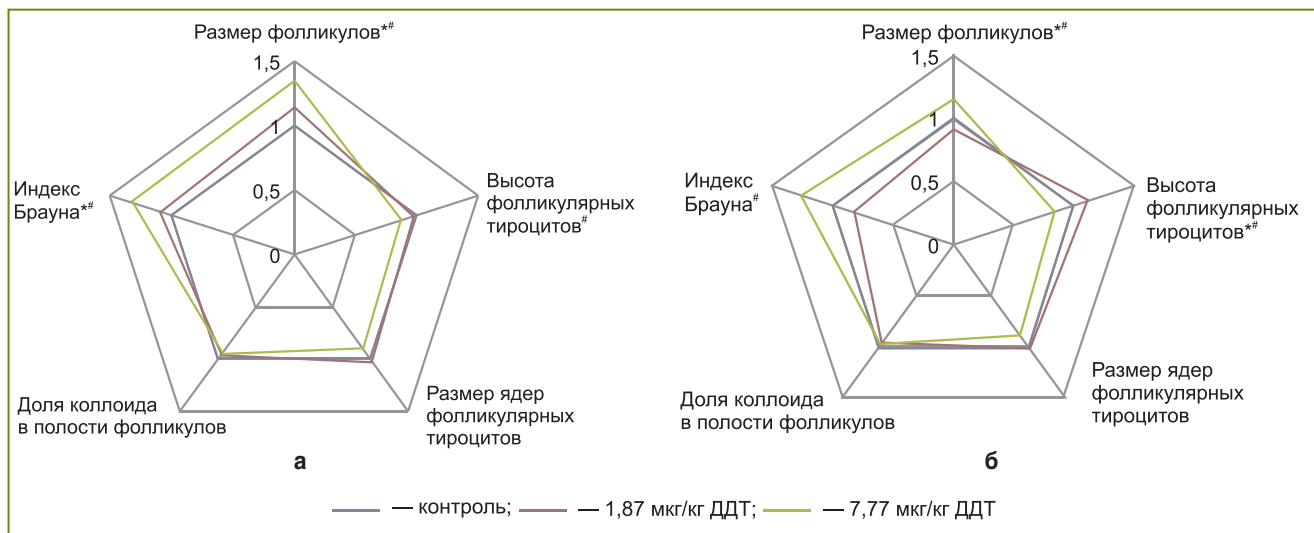
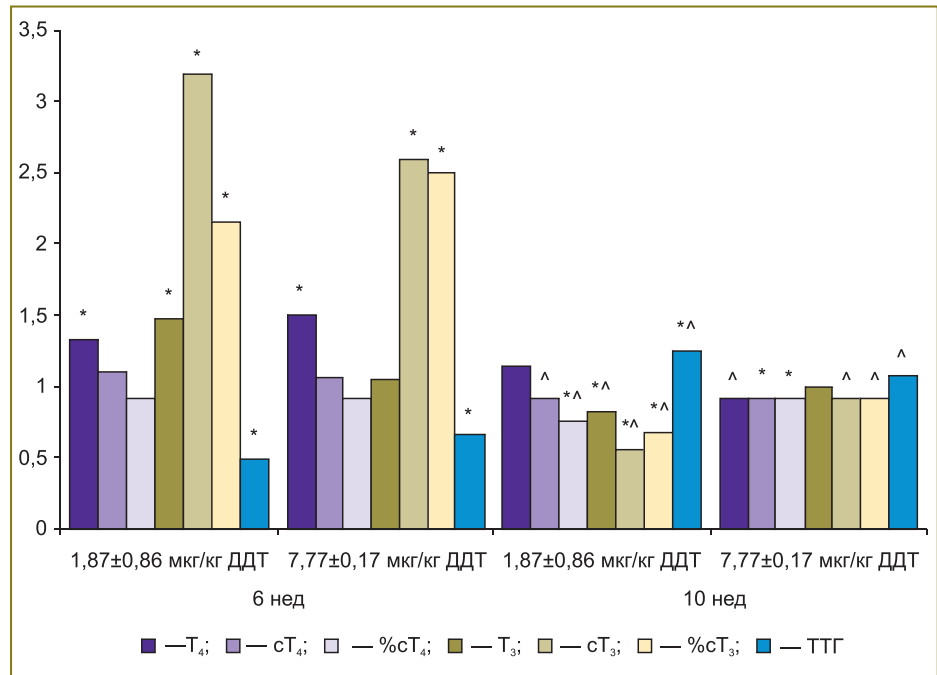


Рис. 2. Изменения морфометрических показателей периферической (а) и центральной зон (б) долей щитовидной железы крыс, потреблявших ДДТ в течение 6 нед. Значения контрольной группы приняты за единицу. * — статистически значимые различия значений группы, потреблявшей ДДТ в дозе 1,87±0,86 мкг/кг/сут, и контрольной группы; # — группы, потреблявшей ДДТ в дозе 7,77±0,17 мкг/кг/сут, и контрольной группы

При гистологическом исследовании ЩЖ у крыс экспериментальных групп выявлены отличия их показателей от значений контрольной группы.

Паренхима ЩЖ крыс контрольной группы через 6 нед имела типичное фолликулярное строение. В паренхиме долей ЩЖ выделялись центральная и периферические зоны. В периферических зонах размеры фолликулов превышали значения в центральной зоне в 2,5 раза. Фолликулярные тироциты имели чаще цилиндрическую, реже — кубическую форму. Интрафолликулярный коллоид — густой, характеризовался резко положительной ШИК-реакцией, был частично резорбирован. В центральной зоне долей

высота фолликулярных тироцитов и размеры их ядер соответствовали значениям в периферической зоне. Содержание интрафолликулярного коллоида в просвете фолликулов было более высоким. Коллоид был более рыхлым, встречались резорбционные вакуоли. Строма характеризовалась умеренным развитием. Кровенаполнение сосудов было неравномерным.

Через 6 нед потребления крысами ДДТ в дозе 1,89±0,86 мкг/кг/сут в паренхиме ЩЖ наблюдались регионарные изменения. В периферической зоне долей происходило увеличение размера фолликулов и индекса Брауна, однако существенного уменьшения высоты фолликулярных тироцитов не наблюдалось (рис. 2, а).

Отмечалось незначительное уменьшение содержания коллоида в просветах фолликулов. В центральной зоне долей происходило уменьшение размеров фолликулов и увеличение высоты фолликулярных тироцитов (рис. 2, б). Размеры ядер тироцитов незначительно увеличились, как и в периферической зоне долей. Аналогично происходило уменьшение содержания коллоида в просвете фолликулов. Изменений микроциркуляторного русла не выявлено.

При потреблении большей дозы ДДТ — 7,77±0,17 мкг/кг — в периферических долях ЩЖ установлены аналогичные, но более выраженные изменения за исключением уменьшения размеров ядер тироцитов. В центральной зоне долей в отличие от крыс, потреблявших меньшую дозу ДДТ, фолликулы увеличились в размерах, повысился индекс Брауна. Уменьшение доли коллоида было менее выраженным. Высота фолликулярных тироцитов снизилась, размеры ядер тироцитов уменьшились. Изменения микроциркуляторного русла при сравнении с контрольной группой не выявлены.

Через 10 нед потребления ДДТ в дозе 1,89±0,86 мкг/кг/сут в сыворотке крови крыс концентрация T_4 незначительно уменьшилась по сравнению с предыдущим сроком исследования и статистически значимо не отличалась от значений контрольной группы для данного срока исследования. Концентрация cT_4 , напротив, существенно снизилась по сравнению с предыдущим сроком исследования и практически сравнялась со значениями контрольной группы. Вследствие этого доля cT_4 статистически значимо уменьшилась по сравнению как с предыдущим сроком исследования, так и со значениями контрольной группы. Отмечалось снижение содержания в системном кровотоке cT_3 и его доли от общего количества T_3 . По сравнению со значениями контрольной группы для данного срока исследования эти показатели также были статистически значимо

ниже. Снижение продукции тиреоидных гормонов приводило к повышению секреции ТТГ и его содержания в сыворотке крови (см. рис. 1).

У крыс с потреблением ДДТ в дозе 7,77±0,17 мкг/кг/сут изменения тиреоидного профиля сыворотки крови в отличие от данных в предыдущем сроке исследования соответствовали изменениям в опытной группе, потреблявшей ДДТ в меньшей дозе. Отмечалось снижение концентрации T_4 и T_3 и его свободных фракций. Уменьшение cT_4 и доли cT_4 было более выраженным, вследствие чего их значения стали ниже, чем в контрольной группе. Содержание T_3 и cT_3 в системном кровотоке не отличалось от значений контрольной группы.

Исследование гистологических препаратов ЩЖ крыс контрольной группы выявило изменения по сравнению с предыдущим сроком исследования. Наблюдалось усиление различий в строении периферической и центральной зон долей ЩЖ. В периферической зоне долей отмечалось 1,5-кратное увеличение размеров фолликулов, снижение высоты фолликулярных тироцитов, повышение индекса Брауна по сравнению с предыдущим сроком исследования. Интрафолликулярный коллоид характеризовался высокой плотностью, резко положительной ШИК-реакцией. В ряде фолликулов коллоид имел фестончатые очертания, встречались резорбционные вакуоли. В центральной зоне долей значительных изменений не установлено.

Через 10 нед потребления ДДТ в дозе 1,89±0,86 мкг/кг/сут в ЩЖ отмечены схожие с контрольной группой морфодинамические процессы. В периферической зоне долей происходило увеличение размеров фолликулов, повышение индекса Брауна (рис. 3, а). Однако оба эти показателя были статистически значимо меньше, чем в контрольной группе аналогичного срока исследования. Фолликулы имели

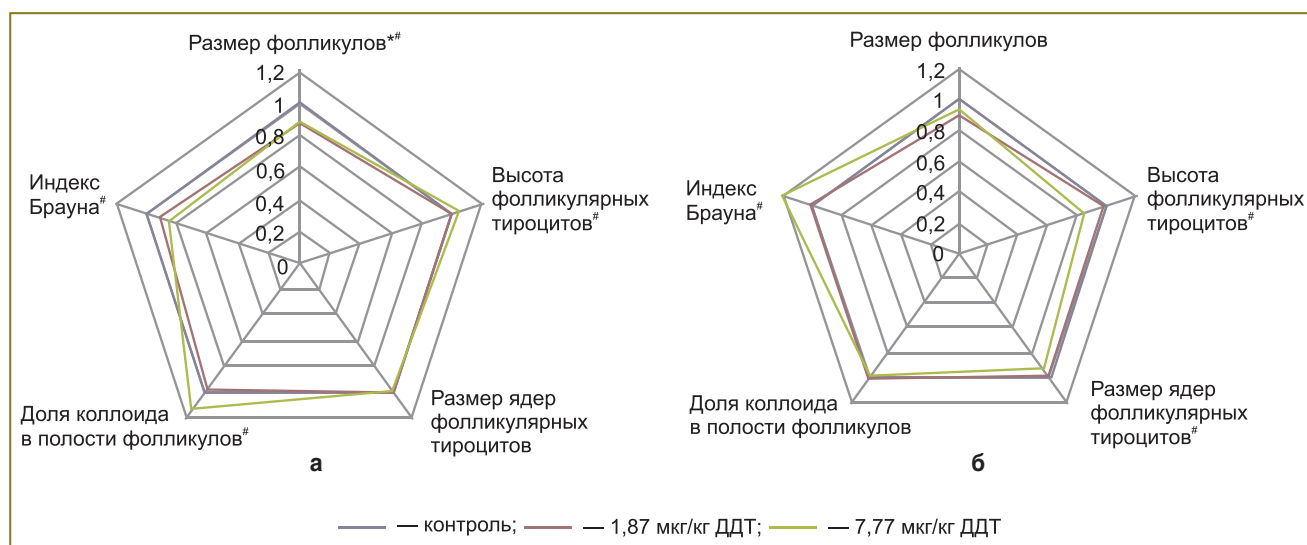


Рис. 3. Изменения морфометрических показателей периферической (а) и центральной зон (б) долей щитовидной железы крыс, потреблявших ДДТ в течение 10 нед. Значения контрольной группы приняты за единицу. * — статистически значимые различия значений группы, потреблявшей ДДТ в дозе 1,87±0,86 мкг/кг/сут, и контрольной группы; # — группы, потреблявшей ДДТ в дозе 7,77±0,17 мкг/кг/сут, и контрольной группы

овальную, часто неправильную форму. Фолликулярные тироциты, как правило, были кубической формы. Их ядра увеличились в размерах по сравнению с предыдущим сроком исследования и имели округлую и овальную форму, с длинной осью, ориентированной перпендикулярно основанию клетки. Просветы фолликулов были заполнены плотным коллоидом, имевшим резко положительную ШИК-реакцию. Во многих фолликулах коллоид имел фестончатые очертания, часто встречались резорбционные вакуоли. В центральной зоне долей размеры фолликулов не изменялись. По сравнению с предыдущим сроком исследования отмечалось уменьшение высоты фолликулярных тироцитов. Паренхима центральной зоны долей не отличалась по структуре от контрольной группы животных (рис. 3, б). В строме также отличий не наблюдалось.

По сравнению с предыдущим сроком исследования в паренхиме ЩЖ крыс, потреблявших ДДТ в дозе $7,77 \pm 0,17$ мкг/кг/сут, произошли существенные изменения. В периферической зоне долей увеличились высота фолликулярных тироцитов, размеры их ядер, повысилось содержание коллоида. Размеры фолликулов не изменялись и были меньше, чем у животных контрольной группы. Фолликулярные тироциты имели цилиндрическую форму и высоту большую, чем в предыдущем сроке исследования, а также чем в контрольной группе и группе, потреблявшей ДДТ в меньшей дозе. Размеры ядер фолликулярных тироцитов соответствовали значениям контрольной группы и были меньше, чем в группе сравнения. По сравнению с предыдущим сроком исследования повысилось содержание коллоида в фолликулах. Оно достигло максимальных значений по сравнению с контрольной группой и группой с меньшей дозой ДДТ. Коллоид практически полностью заполнял просвет фолликула, характеризовался высокой плотностью, резко положительной ШИК-реакцией. По краям встречались резорбционные вакуоли. В центральной зоне долей в отличие от контрольной группы и группы сравнения происходило уменьшение размеров фолликулов (рис. 3, б).

Второй особенностью было сохранение высоты фолликулярных тироцитов, как и в предыдущем сроке исследования. Таким образом, этот показатель был существенно ниже, чем у контрольных животных и животных, потреблявших меньшую дозу ДДТ.

Третьей особенностью было статистически значимое увеличение размеров ядер фолликулярных тироцитов по сравнению с предыдущим сроком, но тем не менее они были меньше, чем в контрольной группе и группе сравнения (рис. 3, б). Интрафолликулярный коллоид был плотным, резорбционные вакуоли встречались реже, чем в контрольной группе.

Обсуждение. Изменения продукции гормонов в различных эндокринных железах под воздействием ДДТ описаны в ряде работ [7, 8]. Однако выводы о влиянии ДДТ на продукцию тиреоидных гормонов во многом противоречивы. У лиц, подвергавшихся воздействию различных доз ДДТ, отмечалось как снижение продукции T_4 и повышение продукции T_3 , так и отсутствие каких-либо изменений тиреоидного статуса [9–12].

Проведенное исследование показало, что изменения метаболизма тиреоидных гормонов носят двухфазный характер.

На первом этапе в ЩЖ происходит усиление продукции T_4 и резкое усиление периферической конвертации T_4 в T_3 . Это позволяет сделать вывод, что воздействие низких доз ДДТ приводит к нарушению транспорта йода в фолликулярные тироциты и, соответственно, к реактивному дозозависимому повышению секреции ТТГ, T_4 , и конвертации T_4 в T_3 , находящейся в реципрокной зависимости от продукции T_4 . Такие изменения тиреоидного статуса типичны для ранних стадий эндемического зоба, обусловленного йододефицитом. Наблюдаемые на первом этапе морфологические изменения свидетельствуют о снижении функциональной активности ЩЖ. При сравнении изменений под влиянием различных доз ДДТ в периферической зоне долей наблюдается линейная зависимость между увеличением дозы дисраптора и увеличением размеров фолликулов, индекса Брауна, снижением высоты фолликулярных тироцитов, коллоида в просвете фолликулов. В центральной зоне долей аналогичной дозозависимости не установлено. Анализ структуры центральной зоны долей ЩЖ при воздействии двух низких доз ДДТ выявил более быстрое развитие изменений, направленных на повышение продукции T_4 железой, — перестройку паренхимы, заключающуюся в увеличении количества фолликулов в единице площади за счет уменьшения их размера, увеличение высоты фолликулярных тироцитов и их ядер, усиление резорбции интрафолликулярного коллоида. В группе, потребляющей большую дозу, эти изменения развивались позже и были меньше выражены.

На втором этапе происходит относительная нормализация тиреоидного статуса благодаря компенсаторной перестройке паренхимы, затрагивающей и периферические участки долей ЩЖ. При потреблении меньшей дозы ДДТ быстрее развивается компенсаторная перестройка центральной зоны долей. На более позднем сроке в периферической зоне долей усиливается резорбция тиреоглобулина фолликулярными тироцитами, а функционирование фолликулярных тироцитов в центральной зоне возвращается к норме. При потреблении большей дозы ДДТ компенсаторная перестройка паренхимы центральной зоны долей развивается медленнее и заключается в усилении резорбции тиреоглобулина и активации тироцитов периферической зоны долей.

Сравнение морфологических изменений ЩЖ при воздействии ДДТ и йододефиците показывает наличие как общих черт, так и отличий. По литературным данным известно, что относительный дефицит йода приводит к изменениям структуры ЩЖ, протекающим в два этапа [13]. На первом этапе в ЩЖ происходит реактивное увеличение высоты фолликулярных тироцитов, уменьшение просвета фолликулов и расширение сосудов микроциркуляторного русла. Эти изменения развиваются в течение 2–3 нед. На втором этапе происходит снижение метаболизма йода в железе и ее компенсаторная гиперплазия. У человека, крыс, мышей на втором этапе в ЩЖ появляются фолликулы с

разрастанием эпителия в полость фолликула (подушечки Сандерсона), происходит формирование новых микрофолликулов и фолликулов, выстланных двуслойным эпителием [13]. Исследование препаратов ЩЖ через 6 нед потребления ДДТ не выявило явных признаков ее активации у крыс, потреблявших большую дозу ДДТ. У крыс, потреблявших меньшую дозу, через 6 нед только в центральной зоне долей появились признаки повышения функциональной активности тироцитов в виде уменьшения размеров фолликулов и увеличения высоты фолликулярных тироцитов. Не наблюдалось расширения сосудов микроциркуляторного русла. На втором этапе общей чертой состояния йододефицита и воздействия ДДТ было уменьшение размеров фолликулов, т.е. увеличение «рабочей поверхности» органа, но разрастания фолликулярного эпителия не происходило. Следовательно, морфологические проявления действия низких доз дисраптора менее выражены, несмотря на то, что изменения тиреоидного статуса значительны. Тиреоидный статус при длительном воздействии ДДТ восстанавливается за счет увеличения количества фолликулов, т.е. гиперплазии ЩЖ. Это повышает риск развития опухолевого процесса, так как особенностью гиперпластических процессов в ЩЖ, связанных с нарушением метаболизма йода, является их замедленная обратимость после достижения эутиреоидного состояния [14].

Заключение. Длительное потребление низких доз ДДТ в пределах максимально допустимых уровней содержания в продуктах питания и питьевой воде приводит к последовательным морфофункциональным изменениям щитовидной железы, характеризующимся как понижением ее функциональной активности с реактивным усилением синтеза тиреотропного гормона, тироксина и трийодтиронина, аналогичным таковому при развитии йододефицитного состояния, так и последующей диффузной микрофолликулярной перестройкой, обеспечивающей восстановление эутиреоза.

Морфологические изменения щитовидной железы при воздействии низких доз ДДТ имеют сходство с изменениями при эндемическом зобе, но отличаются от них более медленными темпами развития реактивных и компенсаторных изменений, отсутствием выраженных изменений микроциркуляторного русла и меньшей выраженностью пролиферации фолликулярного эпителия.

Воздействие низких доз ДДТ необходимо учитывать как отягощающий фактор патогенеза эндемического зоба и других видов гипотиреоза, а также как фактор, повышающий риск онкологических заболеваний щитовидной железы.

Финансирование исследования. Работа выполнена по плану НИР ФГБУ «НИИМЧ» РАМН.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература

1. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.-P., Guidice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M., et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific

statement. *Endocr Rev* 2009 Jun; 30(4): 293–342, <http://dx.doi.org/10.1210/er.2009-0002>.

2. Яглова Н.В., Яглов В.В. Эндокринные дизрапторы — новое направление исследований в эндокринологии. *Вестник РАМН* 2012; 3: 56–61.

3. National Toxicology Program's report of the endocrine disruptors low dose peer review. National Institute of Environmental Health Sciences, NIH National Toxicology Program. 2001.

4. Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B., Heindel J.J., Jacobs D.R. Jr., Lee D.-H., Shioda T., Soto A.M., vom Saal F.S., Welshons W.V., Zoeller R.T., Myers J.P. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012; 33(3): 378–455, <http://dx.doi.org/10.1210/er.2011-1050>.

5. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. СанПин 2.3.2.1078-01. 2008.

6. Яглова Н.В. Нарушения секреторного цикла фолликулярных тироцитов и их коррекция тиреотропным гормоном при экспериментальном синдроме нетиреоидных заболеваний. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2011; 152(8): 215–219.

7. Orton F., Rosivatz E., Scholze V., Kortenramp A. Widely used pesticides with previously unknown endocrine activity revealed as in vitro antiandrogens. *Environ Health Perspect* 2011; 119(6): 794–800, <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1002895>.

8. Lacroix M., Hontela A. The organochlorine o,p'-DDT disrupts the adrenal steroidogenic signaling pathway in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 190(3): 197–205, [http://dx.doi.org/10.1016/S0041-008X\(03\)00168-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0041-008X(03)00168-6).

9. Scollon E., Carr J., Cobb C. The effect of flight. Fasting and p,p'-DDT on thyroid hormones and corticosterone in Gambel's white-crowned sparrow, *Zonotrichia leucophrys gambelli*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2004; 137(2): 179–189.

10. Schell L.M., Gallo M.V., Denham M., Ravenscroft J., DeCaproi A.P., Carpenter D.O. Relationship of thyroid hormone levels to levels of polychlorinated biphenyls, lead, p,p'-DDE, and others toxicants in Akwesasne Mohawk youth. *Environ Health Perspect* 2008; 116(6): 806–813, <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.10490>.

11. Langer P. The impacts of organochlorines and other persistent on thyroid and metabolic health. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31(4): 497–518, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.08.001>.

12. Meeker J., Altshul L., Hauser R., Serum PCBs, p,p'-DDE and HCB predict thyroid hormone levels in men. *Environ Res* 2007; 104(2): 296–304, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2006.11.007>.

13. Denef J.-F., Haumont S., Beckers C. Morphological changes in mice thyroid induced by iodine deficiency. *Virchows Arch B Cell Path* 1980; 32: 191–199.

14. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб: СОТИС; 2002; 288 с.

References

1. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.-P., Guidice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M., et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr*

Rev 2009 Jun; 30(4): 293–342, <http://dx.doi.org/10.1210/er.2009-0002>.

2. Yaglova N.V., Yaglov V.V. Endocrine disruptors are a novel direction of endocrinologic scientific investigation. *Vestnik RAMN* 2012; 3: 56–61.

3. *National Toxicology Program's report of the endocrine disruptors low dose peer review*. National Institute of Environmental Health Sciences, NIH National Toxicology Program. 2001.

4. Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B., Heindel J.J., Jacobs D.R. Jr., Lee D.-H., Shioda T., Soto A.M., vom Saal F.S., Welshons W.V., Zoeller R.T., Myers J.P. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012; 33(3): 378–455, <http://dx.doi.org/10.1210/er.2011-1050>.

5. *Gigienicheskie trebovaniya bezopasnosti i pishchevoy tsennosti pishchevykh produktov*. SanPin 2.3.2.1078-01 [Hygienic requirements to safety and nutritional value of food products. Sanitary rules and norms 2.3.2.1078-01]. 2008.

6. Yaglova N.V. Impairments of the secretory cycle of follicular thyrocytes and their correction by thyroid-stimulating hormone in experimental syndrome of nonthyroid diseases. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny* 2011; 152(8): 215–219.

7. Orton F., Rosivatz E., Scholze V., Kortenramp A. Widely used pesticides with previously unknown endocrine activity revealed as in vitro antiandrogenes. *Environ Health Perspect* 2011; 119(6): 794–800, <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1002895>.

8. Lacroix M., Hontela A. The organochlorine o,p'-DDT

disrupts the adrenal steroidogenic signaling pathway in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 190(3): 197–205, [http://dx.doi.org/10.1016/S0041-008X\(03\)00168-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0041-008X(03)00168-6).

9. Scollon E., Carr J., Cobb C. The effect of flight. Fasting and p,p'-DDT on thyroid hormones and corticosterone in Gambel's white-crowned sparrow, *Zonotrichia leucophrys gambelli*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2004; 137(2): 179–189.

10. Schell L.M., Gallo M.V., Denham M., Ravenscroft J., DeCaproi A.P., Carpenter D.O. Relationship of thyroid hormone levels to levels of polychlorinated biphenyls, lead, p,p'-DDE, and others toxicants in Akwesasne Mohawk youth. *Environ Health Perspect* 2008; 116(6): 806–813, <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.10490>.

11. Langer P. The impacts of organochlorines and other persistent on thyroid and metabolic health. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31(4): 497–518, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.08.001>.

12. Meeker J., Altshul L., Hauser R., Serum PCBs, p,p'-DDE and HCB predict thyroid hormone levels in men. *Environ Res* 2007; 104(2): 296–304, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2006.11.007>.

13. Deneff J.-F., Haumont S., Beckers C. Morphological changes in mice thyroid induced by iodine deficiency. *Virchows Arch B Cell Path* 1980; 32: 191–199.

14. Khmel'nitskiy O.K. *Tsitologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy* [Cytologic and histologic diagnosis of thyroid gland diseases]. Saint Petersburg: SOTIS; 2002; 288 p.