

ЭНДОКРИННЫЕ ДИСРАПТОРЫ — НОВЫЙ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2021.13.2.10

УДК 616.43/.45–092:617.3–018.4–003.93

Поступила 28.05.2020 г.



Н.В. Яглова, д.м.н., зав. лабораторией развития эндокринной системы;

В.В. Яглов, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы

Научно-исследовательский институт морфологии человека, ул. Цюрупы, 3, Москва, 117418

В настоящее время болезни костей и суставов занимают третье место после сердечно-сосудистых и онкологических патологий, что диктует необходимость поиска новых этиологических факторов и патогенетических механизмов этих заболеваний. Накапливающаяся информация показывает связь между нарушениями развития и регенерации костной ткани и воздействием эндокринных дисрапторов.

Эндокринные дисрапторы — химические вещества, в основном антропогенного происхождения, способные оказывать влияние на функционирование эндокринной системы и нарушать морфогенез органов и физиологические функции. Развитие и регенерация костных тканей имеют сложную гормональную регуляцию, а следовательно, клетки костной ткани — остеобласты и остеокласты — могут рассматриваться как потенциальные мишени для эндокринных дисрапторов. Установлено, что эндокринные дисрапторы способны нарушать метаболизм кальция, что также вносит вклад в развитие патологий опорно-двигательного аппарата.

Приведены данные о гистогенезе костной ткани и регенерации, об обмене кальция, а также о гормональной регуляции процессов роста и ремоделирования костей. Обобщены появившиеся в последние годы сведения о влиянии основных классов эндокринных дисрапторов (диэтилстильбэстрола, хлорорганических пестицидов, алкилфенолов, бисфенола А, диоксинов, полихлорированных дифенилов и эфиров фталевой кислоты) на развитие и ремоделирование костных тканей и метаболизм кальция. Рассмотрены установленные физиологические и молекулярные механизмы их действия.

Ключевые слова: эндокринный дисраптор; костная ткань; регенерация костной ткани; остеобласты; остеокласты.

Как цитировать: Yaglova N.V., Yaglov V.V. Endocrine disruptors as a new etiologic factor of bone tissue diseases (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(2): 84–96, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.10>

English

Endocrine Disruptors as a New Etiologic Factor of Bone Tissue Diseases (Review)

N.V. Yaglova, MD, DSc, Head of the Laboratory of Endocrine System Development;

V.V. Yaglov, MD, DSc, Chief Researcher, Laboratory of Endocrine System Development

Research Institute of Human Morphology, 3 Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia

At present, diseases of bones and joints stand third after cardiovascular and oncological pathologies which demands the necessity of searching for new etiological factors and pathogenetical mechanisms of these illnesses. The accumulating data show the association between the impairment of bone tissue development and regeneration and endocrine disruptor impact.

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

Endocrine disruptors are chemical substances, mainly of anthropogenic origin, capable of affecting endocrine system functioning and interfering with organ morphogenesis and physiological functions. The development and regeneration of bone tissues have a complex hormonal regulation and therefore bone tissue cells, osteoblasts, and osteoclasts can be considered as potential targets for endocrine disruptors. Endocrine disruptors have been established to be able to impair calcium metabolism which also contributes to the development of musculoskeletal system pathology.

Data on histogenesis of bone tissue and regeneration, calcium metabolism as well as on hormonal regulation of bone growth and remodeling processes are presented in this work. Recent information on the effect of the main endocrine disruptor classes (diethylstilbestrol, organochlorine pesticides, alkylphenols, bisphenol A, dioxins, polychlorinated biphenyls, and phthalic acid esters) on the development and remodeling of bone tissues and calcium metabolism has been summarized. The established physiological and molecular mechanisms of their action have been also considered.

Key words: endocrine disruptor; bone tissue; bone tissue regeneration; osteoblasts; osteoclasts.

Введение

Развитие и регенерация костных тканей регулируются комплексом гормонов, факторов роста, простагландинов, непосредственно или опосредованно влияющих на минеральный обмен и процессы пролиферации и дифференцировки клеток. Исследования в этой области позволили установить, что костная ткань является активным объектом: она вовлечена во множественные регуляторные процессы и ее нормальное функционирование служит залогом поддержания обмена не только минеральных веществ, но также углеводов и липидов [1, 2].

Вторая половина XX и начало XXI вв. стали плодотворными периодами изучения биологии клетки. Установлено, что клетки в своем составе содержат рецепторы, воспринимающие информацию из внешней и внутренней среды многоклеточных организмов. Благодаря этим рецепторам включается весь комплекс защитных, метаболических, двигательных, поведенческих и гомеостатических реакций, необходимых для адаптации организмов к меняющимся условиям окружающей среды. Показано [3], что каждая из реакций имеет общую закономерность структурно-функциональной организации: получение информации рецепторным аппаратом клетки, подготовка к ответной реакции и собственно эффекторное действие.

Особый интерес среди клеточных рецепторов представляют рецепторы гормонов. Каждая клетка-мишень имеет свой набор рецепторов, которые располагаются на ее поверхностном аппарате (мембранные), в цитоплазме (цитозольные) или на ядерной мембране и на других органеллах клетки. Всем классам рецепторов гормонов присущ феномен саморегуляции чувствительности посредством механизма обратной связи. Выполнив свою задачу, гормон либо расщепляется в клетке-мишени или в крови, либо переносится в печень, где инактивируется, или удаляется из организма — в основном с мочой. Известно, что каждый гормон взаимодействует со своими рецепторами физико-химическим путем. Происходят конформационные изменения белка-рецептора и образуется комплекс сигнальной молекулы, благодаря чему

рецептор активируется. Только в этом состоянии он может вызывать специфические внутриклеточные реакции в ответ на принятый сигнал. Однако было обнаружено, что некоторые рецепторы гормонов способны связываться с другими химическими соединениями, имеющими структурное сходство с естественными лигандами, и вызывать ответную реакцию эндокринной клетки-мишени путем выделения специфического гормона или блокирования сигнала. Тем самым нарушается не только функциональная деятельность этих клеток, но и гормональная регуляция организма в целом. Эти вещества получили название эндокринных дисрапторов, т.е. эндокринных разрушителей.

К сожалению, единого патогенетического определения эндокринных дисрапторов пока еще не существует. Согласно одному из них [4], эндокринный дисраптор — это экзогенный агент, который препятствует синтезу, выделению, метаболизму, транспорту специфического продукта клетки-мишени, что в конечном итоге нарушает механизмы регуляции живых организмов, которые ответственные за поддержание их гомеостаза. По определению Всемирной организации здравоохранения [5], эндокринный дисраптор — это экзогенное вещество или смесь различных веществ, которые нарушают функции эндокринной системы и тем самым вызывают неблагоприятные эффекты в организме человека или у его потомства. Американское общество эндокринологов [6] эндокринными дисрапторами считает экзогенные (неприродные) химические вещества или их смесь, которые влияют на любые аспекты действия гормонов.

Эндокринные дисрапторы широко используются в сельском хозяйстве и промышленности, чем и вносят существенный вклад в загрязнение окружающей среды. Установлено, что период их распада может исчисляться многими десятилетиями, а продукты их химической деградации также способны соединяться с рецепторами гормонов, на которые клетки-мишени реагируют специфическими ответами. Так человечество столкнулось с новой проблемой, а в современной эндокринологии появилось новое научное направление — изучение биологического влияния эндокринных дисрапторов в низких дозах, считавшихся ранее

биологически безопасными, на процессы как пренатального, так и постнатального развития живых организмов [7].

К числу известных эндокринных дисрапторов относятся разные классы химических веществ: хлорорганические ароматические соединения, алкилфенолы, бисфенол А, диэтилстильбэстрол (ДЭС), диоксин, диоксиноподобные компоненты, эфиры фталатов (ЭФ), бензопирены, полихлорированные бифенолы и др. [7, 8]. Важно подчеркнуть, что они в том или ином количестве присутствуют в воде, воздухе и пищевых продуктах. Однако их дисрапторные эффекты еще недостаточно изучены. Проведенные исследования установили, что воздействие низких доз эндокринных дисрапторов негативно влияет не только на функционирование, но и на развитие органов эндокринной системы, а также на иммунную защиту за счет нарушения эпигенетической регуляции морфогенетических процессов [9–12]. Кроме этих исследований в литературе появились данные о влиянии эндокринных дисрапторов на ткани скелета, что ведет к расстройствам костно-мышечного аппарата, которые сопровождаются тяжелыми осложнениями (остеопения, остеопороз, переломы костей, длительная утрата трудоспособности и высокая смертность больных) [13].

Статистические данные о числе заболеваний костной и хрящевой тканей свидетельствуют об их росте во всем мире, а не только в развитых странах [14–16]. Показатели заболеваемости населения Российской Федерации показывают, что болезни костно-суставного аппарата прочно занимают третье место в ее структуре после сердечно-сосудистой и онкологической патологии [17]. Имеющиеся сведения не позволяют недооценивать вклад эндокринных дисрапторов в развитие патологии опорно-двигательного аппарата. Вместе с тем недостаточная изученность этого аспекта проблемы не дает возможности создания научно обоснованной методологии эффективного лечения и профилактики таких заболеваний и требует дальнейшего исследования с целью создания концептуальной базы для решения этой важной медико-социальной проблемы.

Остеогенез и его регуляция

Согласно современным представлениям, развитие и функционирование костных тканей скелета представляет собой очень сложный гормонально-зависимый процесс, регулируемый многими эндокринными железами с использованием разных гормонов: щитовидной железой (трийодтиронин, тироксин, кальцитонин); околощитовидными железами (паратгормон); аденогипофизом (соматотропин и соматостатин); корковым веществом надпочечников; половыми железами (тестостерон, эстрогены, прогестерон и др.). Причем каждый гормон имеет свои рецепторы в клетках костных тканей и регулирует определенные процессы их

гистогенеза и дальнейшего функционирования костей скелета млекопитающих животных и человека.

Различают две разновидности костных тканей: грубоволокнистую и пластинчатую (тонковолокнистую). В их составе выделяют два основных дифферона клеток: первый — остеобласты и их стареющие формы (остеоциты); второй — остеокласты. Оба дифферона клеток отличаются друг от друга структурой, набором рецепторов и выполняемыми функциями. Остеобласты образуются из стволовых клеток крови и являются продуцентами компонентов внеклеточного матрикса костных тканей. По мере старения остеобласты утрачивают эти функции и превращаются в малоактивные клетки остеоциты. Остеокласты являются производными клеток макрофагального ряда. Они характеризуются симпластическим строением: содержат в цитоплазме многочисленные ядра и лизосомы, несущие в своем составе протеолитические ферменты, которые разрушают элементы внеклеточного костного матрикса, т.е. выполняют роль антагонистов остеобластов. Только скоординированные взаимодействия этих дифферонов обеспечивают процессы ремоделирования костных тканей в ходе их динамической перестройки.

Процесс развития костных тканей — остеогистогенез — подразделяется на два типа: прямой (развитие кости из мезенхимы) и непрямой (развитие кости на месте хряща). Прямой остеогистогенез обеспечивает образование грубоволокнистой костной ткани, а непрямой — формирование хрящевой модели будущей кости с последующим разрушением и образованием на ее остатках эндохондральной кости, а также дальнейшей перестройкой в пластинчатую костную ткань. Наиболее демонстративным для понимания закономерностей морфогенеза костной ткани является прямой остеогистогенез, который дает возможность более четко определить его стадии и возможную роль гормонов на всех этапах формирования костной ткани.

В ходе прямого остеогистогенеза условно выделяют три стадии. Первая стадия — образование скелетогенного островка в мезенхиме. Мезенхимные клетки утрачивают связи друг с другом, округляются и интенсивно делятся митозом. В результате в мезенхиме образуется плотное скопление клеток — скелетогенный островок. В него врастают кровеносные сосуды (стадия пролиферации и васкуляризации).

Вторая стадия — дифференцировка клеток скелетогенного островка в остеобласты. Они формируют преостеонный матрикс (остеоид), состоящий из коллагеновых волокон и оссеомукоида (аморфное вещество).

Третья стадия — минерализация костного матрикса солями кальция, фосфора и микроэлементами. Основными минеральными элементами внеклеточного матрикса являются кальций, фосфор и комплекс микроэлементов, но наиболее важную роль в его плотности играет кальций. Это один из распространенных химических элементов организма человека, который принимает участие в синаптической передаче нервного импульса, дифференциации и гибели

клеток, сокращении мышечных тканей, свертываемости крови, реализации иммунного ответа и других жизненно важных функций живых организмов [18]. Концентрация кальция в крови подвергается жесткому контролю и не может изменяться более чем на 3%. Общий уровень кальция крови в норме колеблется от 2,1 до 2,6 ммоль/л — это сумма: а) комплексированного кальция, связанного с бикарбонатами, лактатом, цитратами, фосфатами — 7%; б) комплексированного кальция, связанного с белками плазмы крови (альбуминами) — 46%; в) ионизированной фракции кальция — около 47% [19]. В последние годы представления о регуляции обмена кальция и фосфора, а также процессах формирования и ремоделирования костной ткани расширились. Наряду с общеизвестными регуляторами (паратгормоном, кальцитриолом и кальцитонином) установлено участие и других классов гормонов в вышеперечисленных процессах, что в свою очередь расширяет и число мишеней для действия эндокринных дисрапторов.

На сегодняшний день не существует концепции регуляции каждого из этапов развития костной ткани. Имеются многочисленные разрозненные сведения о роли тех или иных гормонов в прямом и непрямом остеогенезе и регенерации кости. Многие из этих сведений основаны на анализе изменений, наблюдаемых у пациентов, страдающих гипо- или гиперфункцией эндокринных желез. Эти исследования показывают, что снижение уровня тиреоидных гормонов ниже физиологического уровня нарушает ремоделирование костной ткани, повышает уровень кальция в крови, а восстановление эутиреоза ускоряет ремоделирование кости [20]. Глюкокортикоиды подавляют пролиферацию и дифференцировку остеобластов и повышают активность остеокластов, снижают синтез остеопротегерина, уменьшают всасывание кальция в кишечнике, стимулируют его выведение с мочой, а также подавляют секрецию половых стероидов, тем самым обуславливая резорбцию костной ткани. Антагонистом глюкокортикоидов выступает другой стероидный гормон — прогестерон. Он также оказывает прямое стимулирующее действие на формирование костной ткани через собственные рецепторы у остеобластов и остеокластов [21]. Резорбцию костной ткани предотвращает эстрадиол, он усиливает экспрессию остеопротегерина остеобластами и повышает всасывание кальция в кишечнике. У мужчин аналогичную роль играет тестостерон [21]. Прозестрогенное действие оказывает и соматотропный гормон [22].

Обмен кальция и его роль в формировании костной ткани

Поскольку эндокринные дисрапторы способны нарушать метаболизм кальция, важно знать главные пути его поступления и выведения из организма. Основная масса кальция содержится в костных тканях и служит своеобразным буфером для циркулирующих

с кровотоком ионов. При этом костный матрикс и внеклеточная жидкость постоянно обмениваются кальцием. За сутки обмен может превышать 500 ммоль минерала [18].

Выделяют три состояния внутриклеточного кальция: содержащийся внутри органелл клеток; связанный с анионом или молекулой цитоплазматического белка; свободный (ионизированный). Взрослый человек ежедневно нуждается в поступлении 20,0–37,5 ммоль кальция. Основная масса его поступает с пищей с помощью трансцеллюлярного и парацеллюлярного всасывания в тонкой и толстой кишке. В процессе трансцеллюлярного всасывания кальций проходит через эпителиальные кальциевые каналы апикальной мембраны микроворсинок энтероцитов. Движение кальция от апикальной части плазмолеммы к базально-латеральной мембране происходит с помощью кальбиндинов (белков с высоким сродством к кальцию), а транспорт кальция в кровь через базально-латеральную мембрану — с помощью кальциевой АТФ-азы и обменника $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ [23]. Парацеллюлярный транспорт кальция происходит через плотные контакты эпителиоцитов слизистой оболочки, осуществляется по всей длине кишечника и зависит от уровня pH в каждом из его сегментов. Всосавшийся кальций попадает в общий кровоток, откуда поступает к различным тканям организма. Основная масса кальция попадает в костную ткань, где накапливается, увеличивая минерализацию кости. Кальций и фосфор образуют кристаллы гидроксиапатита, обеспечивая опорно-трофическую функцию скелета. Другим важным компонентом внеклеточного матрикса костных тканей является растворимый фосфат кальция, который играет роль лабильного резерва ионов кальция и фосфора для осуществления всех процессов внутреннего обмена организма. Выведение кальция из организма реализуется толстой кишкой и почками и также является гормонозависимым процессом [23].

Возможные механизмы действия эндокринных дисрапторов на костную ткань

Эндокринные дисрапторы вызывают разные изменения в метаболизме костных тканей и в их структурно-функциональной организации. Особую опасность представляют дисрапторы, нарушающие реализацию эффектов эстрогенов, так как именно эстрогены играют одну из ключевых ролей и в развитии, и в минерализации кости. Регулирующая функция осуществляется в основном за счет связывания с рецепторами эстрогенов α и β , экспрессируемыми и остеобластами, и остеокластами. Возможные механизмы влияния эстрогенов на костную ткань активно изучаются, так как их выявление имеет важное значение для понимания этиологии и особенностей патогенеза болезней костно-суставного аппарата человека.

Существует предположение [24], что в системе

скелет–половые гормоны имеется обратная связь, т.е. не только гормоны влияют на формирование костного скелета, но и кость оказывает влияние на синтез половых гормонов. Авторами установлено, что остеобласты увеличивают активность интерстициальных клеток Лейдига семенников, выделяющих мужской половой гормон тестостерон. Это вызывает закономерный вопрос, являются ли клеточные элементы костных тканей самостоятельными продуцентами гормонов и какие функции реализуют эти гормоны? В последние годы стали считать, что костные ткани также обладают эндокринной функцией. На роль их собственного гормона активно претендует остеокальцин, вырабатываемый остеобластами. Именно он является биологически активным веществом, которое регулирует синтез тестостерона, а также секрецию инсулина и адипокинов [25, 26]. После опубликования ряда работ, подтверждающих роль костной ткани в обеспечении фертильности, в литературе даже появилось образное выражение «мужчины размножаются костями».

Однако оставалось неизвестным, являются ли клеточные элементы костных тканей непосредственными мишенями эндокринных дисрапторов. Важно также было выяснить, какие эндокринные дисрапторы нарушают реализацию эффектов эстрогенов. За последние 15 лет проведено множество скрининговых, мониторинговых и экспериментальных исследований о влиянии эндокринных дисрапторов на костную ткань и их роли в развитии заболеваний опорно-двигательного аппарата, которые позволили установить проявление дисрапторного действия отдельных классов химических соединений.

Диэтилstilбэстрол (ДЭС) — синтетический аналог эстрогенов, по биологической активности превосходящий эстрадиол в несколько раз. ДЭС применяли как лечебное средство при недостаточности гормональной функции яичников или после оперативного удаления яичников, для лечения рака предстательной железы, молочных желез, для коррекции гормонального фона при менопаузе и для предотвращения выкидышей. В сельском хозяйстве его использовали в качестве добавки, способствующей росту животных. Однако столь широкое увлечение ДЭС быстро привело исследователей к осознанию, что применение этого препарата имеет во многих случаях тяжелые последствия (развитие злокачественных и доброкачественных опухолей, мастопатии, эндометрита) [27]. Было установлено, что он способен преодолевать плацентарный барьер. Позже у девушек, родившихся от матерей, получавших ДЭС во время беременности, возникали светлоклеточные карциномы влагалища, которые выявлялись даже у потомков, родившихся в третьем поколении [28]. У мальчиков достоверно чаще встречались пороки развития половой системы (крипторхизм, гипоспадия) [29]. С 1970 г. использование ДЭС было прекращено во многих государствах. Для исследователей

этот препарат стал своего рода прототипом для изучения механизмов действия эндокринных дисрапторов с проэстрогенным действием на костную ткань и моделью для изучения эффектов самих эстрогенов, поскольку обладает и их свойствами, и их влиянием на структурно-функциональный гомеостаз кости без дополнительных побочных эффектов.

Исследования, проведенные в 90-е годы, показали, что у девочек, чьи матери получали ДЭС во время беременности, отмечалось увеличение массы костной ткани, но в то же время и укорочение трубчатых костей [30], что указывает на замедление роста и ускорение оссификации в постнатальном развитии. Экспериментальные данные [31, 32] подтвердили, что ДЭС оказывает влияние на костный метаболизм и формирование скелета. Опыты, проведенные на самках и самцах мышей, показали, что 4-недельное введение ДЭС в дозе 500 мкг/кг усиливает образование трабекулярной кости в костно-мозговой полости проксимального метафиза бедренной кости и грудине у всех самцов, но не самок. У мышей развивались поражения костной ткани вследствие изменения активности остеобластов, что приводило к фиброплазии. Фиброплазии и разрастания костных трабекулярных структур в костно-мозговой полости в дальнейшем при продолжающемся воздействии ДЭС становились локусами развития остеосарком, что показало не только канцерогенный эффект этого вещества, но и указало на факторы, повышающие риск развития опухолей костной ткани. В ходе анализа литературных данных установлено, что ДЭС оказывает дисрапторное действие на развитие трубчатых костей конечностей и позвонков, но это действие имеет выраженные гендерные различия, заключающиеся в увеличении длины трубчатых костей и одновременно в понижении плотности костной ткани у самок и в уменьшении длины костей у самцов.

Дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ). Хлороорганический пестицид ДДТ и его метаболиты являются самыми распространенными на планете эндокринными дисрапторами [5]. Широкое использование его в прошлом веке и возобновившееся применение в качестве основного средства для борьбы с переносчиками малярии, лейшманиоза, трипаносомоза обусловили его персистенцию во всех экосистемах планеты, в особенности в мировом океане [33–35]. Большинство людей во всем мире до сих пор подвергаются низкодозовому воздействию ДДТ и его аналогов, поскольку он обнаруживается в продуктах питания растительного и животного происхождения. ДДТ накапливается в жировой ткани, следовательно к продуктам питания, которые содержат наиболее высокие уровни ДДТ, можно отнести мясо, птицу, яйца, сыр, масло и молоко, рыбу. ДДТ остается широко распространенным загрязнителем, и его уровни могут быть довольно значительными в местах, где продолжается производство и применение ДДТ, а также в местах, где его производили ранее [36]. Исследования 2013–

2016 г. в странах Евросоюза обнаружили присутствие метаболитов ДДТ у 100% обследованных детей, а самого ДДТ — в 80% случаев, что указывает на продолжающееся поступление этого дисраптора в организм [37]. Повышенная экспозиция ДДТ и его метаболитов наблюдается и в северных странах, поскольку эти соединения подвергаются переносу воздушными потоками на большие расстояния, т.е. попадают в атмосферу в более теплых регионах и выпадают на поверхность земли в более холодных. В действительности уровень поступления в организм ДДТ у эскимосов приближается к уровню поступления у жителей стран, проживающих в регионах, где ДДТ применяют для борьбы с малярией [38].

Скрининговые исследования показывают, что между содержанием в организме метаболитов ДДТ и плотностью костной ткани существует зависимость [39]. Установлено, что ежедневное потребление рыбы и морепродуктов, которые в наибольшей степени накапливают ДДТ вследствие высокого содержания липидов и более выраженного загрязнения водных ресурсов, вызывает развитие выраженного остеопороза и обусловленных им переломов костей у женщин, проживающих в Северной Европе [40].

Механизмы дисрапторного действия ДДТ и его метаболитов на костную ткань не установлены, но, учитывая их способность нарушать продукцию гормонов щитовидной железы [41], минералокортикоидов [42], а также антиандрогенное и проэстрогенное действие [42, 43], можно предположить, что ДДТ опосредованно влияет на минеральный обмен, в том числе и обмен кальция, нарушая сигналинг вышеперечисленных гормонов. Эти предположения подтверждаются результатами популяционных исследований, выявивших наличие обратной зависимости между содержанием ДДТ и его метаболитов и концентрацией витамина D в сыворотке крови у населения США [44, 45]. Однако эти корреляции не являются специфичными для ДДТ. Они обнаруживаются при определении в крови или моче и других эндокринных дисрапторов [46, 47]. Такие данные требуют тщательных экспериментальных исследований, так как указывают на вероятный механизм действия эндокринных дисрапторов. В пользу этих предположений свидетельствует и дефицит витамина D у населения стран Азии, в которых уровень инсоляции достаточно высок, но где хлорорганические пестициды широко применяются по настоящее время [48, 49]. ДДТ проникает через плацентарный барьер и оказывает дисморфогенетическое действие, обусловленное нарушением транскрипционной регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток [11, 12]. Вероятно, что ДДТ способен проявлять аналогичный эффект по отношению и к другим органам и тканям, а не только к эндокринным железам.

Алкилфенолы — синтетические неионогенные сурфактанты, используемые в производстве пластика, красок, детергентов, а также пестицидов. Они широко

распространены в окружающей среде, обнаруживаются чаще всего в воде и донных отложениях водоемов. Эти вещества хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте, обладают эстрогенной активностью и являются эндокринными дисрапторами, подавляющими сперматогенез и секрецию тестостерона [43, 50]. В опытах *in vitro* [51] установлено, что алкилфенолы ингибируют развитие остеокластов, но не влияют на пролиферацию, дифференцировку и минерализацию клеток остеобластической популяции. Воздействие их (0,1 мг/кг) на беременных мышей с 10-х до 14-х суток после спаривания вызывает ускорение оссификации сегментов грудины плода. Это расценивают как следствие подавления образования остеобластов, что ведет к нарушению формирования скелета.

Развитие организма при воздействии более низких доз алкилфенолов в пренатальном и раннем постнатальном периодах приводит к снижению синтеза остеокальцина и нарушению формирования диафиза костей без изменения их длины у самок мышей. Вероятным механизмом этого авторы [52] считают снижение синтеза щелочной фосфатазы и численности периостальных остеобластов. В экспериментах *in vitro* [53] показано, что введение микромолярных растворов нонилфенола в культуру кальвариальных остеобластов вызывает их апоптоз, который развивается и по внешнему, и по внутреннему (митохондриальному) пути, что отличает алкилфенолы от хлорорганических пестицидов.

Бисфенолы — группа синтетических мономеров, широко применяемых в промышленности в качестве отвердителя пластмассовых изделий. Наиболее часто используемым представителем этого класса является бисфенол А — основа эпоксидных смол и поликарбонатного пластика. Он применяется в производстве контейнеров для пищевой продукции, одноразовой посуды, детских игрушек, спортивного инвентаря, термобумаги для кассовых лент, CD и DVD-дисков, бытовой техники и др. Это вещество используется также и для изготовления медицинских инструментов и изделий, особенно широко — в стоматологии, так как служит основой большей части современных композиционных материалов [54–56]. Наиболее распространенным источником бисфенола А для людей стали пищевые продукты [57]. В связи с этим в ряде стран Европейского союза сначала было запрещено использование бисфенола А в производстве детской посуды и упаковок для детского питания, а затем и в производстве упаковок других пищевых продуктов [58].

В биологическом отношении бисфенолы являются ксеноэстрогенами. Они способны соединяться и с ядерными, и с мембранными рецепторами эстрогенов и активировать быстрые каскады клеток-мишеней [59]. Помимо этого бисфенольные соединения продемонстрировали способность взаимодействовать с рецепторами андрогенов и глюкокортикоидов [60] и нарушать сигналинг тиреоидных гормонов [61]. Опасность бисфенола А в первую очередь связана с

его способностью проникать через гематоплацентарный барьер и оказывать влияние на внутриутробное развитие зародышей и плодов крыс, в том числе на их метаболизм и формирование костей скелета [62]. Высокие дозы этого вещества (свыше 100 мг/кг) вызывали токсические эффекты и нарушение оссификации.

Однако необходимо четко разделять токсическое и дисрапторное действия вещества. Результаты, полученные в подобных исследованиях, нельзя считать доказательством наличия свойств эндокринного дисраптора, нарушающего метаболизм костной ткани. Эндокринный дисраптор нарушает гормональную регуляцию, воздействуя на организм в количествах, аналогичных эндогенным гормонам. Эксперименты по воздействию бисфенола А на беременных крыс в дозах, соответствующих уровню естественного воздействия этого вещества на организм человека, показали, что действие, начавшееся с первых суток беременности, проявляется в основном у потомства мужского пола и заключается в уменьшении длины бедренных костей и площади трабекул [62]. Все сказанное дает основание считать, что бисфенол А не только влияет на эстрогенную активность, но и нарушает процессы формирования костного скелета в пренатальном периоде развития особи.

Интересные данные получены при исследовании женщин в постменопаузальном периоде с диагностированным остеопорозом [63]. У них была обнаружена прямая зависимость между уровнем бисфенолов и концентрацией кальция в крови, что, возможно, обусловлено проэстрогенным действием. Другие исследования [64] показывают снижение концентрации кальция в крови вследствие ингибирования секреции кальцитонина. Однако данные, полученные при исследовании человека, как правило, не обладают необходимой степенью достоверности, так как человек постоянно подвержено действию сотен химических и физических факторов и выявленные корреляции относятся к категории вероятностных и ориентировочных для исследователей данных.

Диоксины — это одни из самых стойких поллютантов на планете. Период полураспада их колеблется от 7 до 11 лет. В организм человека они попадают с воздухом, пищей и водой. Диоксины обладают сильными иммунодепрессивными, мутагенными, канцерогенными и эмбриотоксическими свойствами [65–67]. Диоксины и диоксиноподобные поллютанты хорошо растворяются в жирах, в организме человека и животных накапливаются в липоцитах жировой ткани. Они практически не метаболизируются и медленно выводятся из организма. В быту диоксины образуются при сжигании пластиковой посуды и другого мусора с высоким содержанием хлорорганических соединений. Основная опасность биологического действия диоксина и его производных заключается в способности соединяться с клеточными рецепторами и подавлять либо изменять их физиологические свойства. Воздействие диоксина и диоксиноподобных соеди-

нений на костные ткани еще недостаточно изучено, а имеющиеся в литературе данные не дают возможности составить научно обоснованное заключение об общих закономерностях влияния этих веществ на метаболизм, сигнальные пути и структурно-функциональную организацию костных тканей.

Среди диоксинов наибольшей силой биологического воздействия обладает 2,3,7,8-тетрахлородибензо-*p*-диоксин (ТХДД). Он способен связываться с арилгидрокарбонным рецептором (AhR) — одним из древнейших филогенетически высококонсервативных факторов транскрипции, существующим более 600 млн. лет. Связывание ТХДД с AhR приводит к его транслокации в ядро и транскрипции диоксин-зависимых генов [68]. Одной из функций рецептора AhR является повышение активности ферментов, расщепляющих ксеногенные вещества, и гидроксирования эстрадиола [69]. AhR экспрессируется и остеобластами, и остеокластами особенно активно после стадии уплотнения матрикса и перед началом минерализации в дифференцирующихся остеобластах [70].

Имеются данные, что AhR участвует в остеогенезе и регулирует синтез и метаболизм эстрогенов в костной ткани [71]. В экспериментах *in vitro* [72] показано нарушение формирования мультиклеточных узелковых структур кальвариальными остеобластами при воздействии ТХДД; снижение синтеза коллагена I типа, активности щелочной фосфатазы и минерализации стромальных костномозговых клеток. Эти результаты свидетельствуют, что лиганды AhR подавляют дифференцировку в остеогенном направлении и остеогенез. Эксперименты *in vivo* на линиях крыс с различной чувствительностью к ТХДД установили как нарушение формирования костей (в основном за счет уменьшения длины), так и наличие дозозависимого эффекта этих изменений [73]. На модели дифференцировки стромальных костномозговых клеток большеберцовой кости мышей и крыс было подтверждено, что дисрапторное действие ТХДД на развитие и регенерацию костей заключается в снижении активности щелочной фосфатазы, экспрессии остеокальцина и костного морфогенетического белка 2 и подавлении дифференцировки остеокластов [74].

Изучение действия диоксинов на различных этапах онтогенеза показало, что существуют периоды, наиболее уязвимые к воздействию ТХДД [75]. Внутриутробный период существенно не влияет на развитие костей конечностей, в то время как в период молочного вскармливания они проявляют высокую чувствительность к действию эндокринного дисраптора. Воздействие диоксинов на развивающийся организм приводит к нарушению и непрямого, и прямого остеогенеза. У крыс, развивавшихся при воздействии ТХДД, отмечалось уменьшение размеров черепа с преимущественным ухудшением развития лицевых костей у самок. Кости лицевого и мозгового черепа наибольшую чувствительность к действию ТХДД проявляли в пренатальном периоде и периоде молочного

вскармливания, но не в более поздних периодах развития [75].

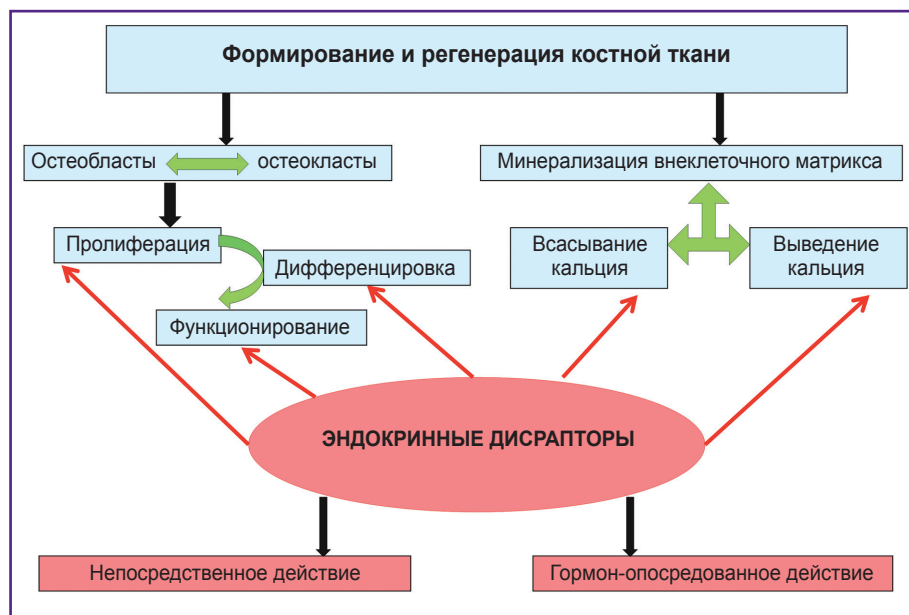
Полихлорированные дифенилы (ПХД) — класс органических соединений, отличающихся высокой химической стабильностью. Основные сферы применения — электротехника, в которой они используются в качестве изоляторов, ретардантов, смазок, гидравлических жидкостей, и производство пестицидов. Как и ДДТ, эти соединения отличаются высокой липофильностью, способностью накапливаться в пищевой цепи и медленной биodeградацией [76]. Несмотря на запрет использования, ПХД продолжают оставаться одними из распространенных стойких органических загрязнителей [6, 77]. Для них установлено дисрапторное действие на тиреоидную функцию. Они нарушают экспрессию тиротропин-зависимых генов, а также обладают способностью связываться с транстиретином, нарушая не только секрецию гормонов щитовидной железой, но и их транспорт в системном кровотоке [78]. Основным из механизмов дисрапторного действия ПХД, как и в случае с диоксидами, является способность связываться с AhR [79]. Воздействие ПХД на развивающийся организм во внутриутробном периоде вызывает различные когнитивные расстройства, были отмечены и нарушения развития костной ткани [80]. Мониторинг постнатального развития детей, чьи матери во время беременности потребляли продукты питания, содержащие ПХД, выявило укорочение костей скелета, нарушения кальцификации костей черепа и замедление прорезывания зубов [5].

Эфиры фталатов (ЭФ) — сложные эфиры фталевой (ортофталевой) кислоты. Ежегодно в мире производится 10 млн. тонн ЭФ. Они являются компонентами производства поливинилхлорида и используются как пластификаторы в самых различных отраслях индустрии, в том числе в медицинской и пищевой промышленности [81]. ЭФ обладают низким уровнем деградации, но считаются неперсистирующими загрязнителями. Воздействие на организм человека связано в основном с их содержанием в продуктах питания и косметических изделиях. Широкое использование ЭФ в промышленности привело к значительному загрязнению почв и внутренних водоемов в странах Европы и Азии, а также морей, что позволяет пересмотреть имеющиеся представления об уровнях воздействия ЭФ [82–85]. Эти вещества относятся к соединениям с эстрогеноподобным действием вследствие связывания с рецепторами эстрогенов, а также обладают способностью конкурировать с андрогенами за связывание с рецептором [86]. Они нарушают функциональную деятельность не только репродуктивных систем человека и животных, но и других желез внутренней секреции, вызывая гормональный дисбаланс регуляции функций живых организмов [87–89]. Вследствие этого ЭФ с полным основанием считают эндокринными дисрапторами. Выявлено также и эмбриотоксическое действие ЭФ [90–92]. Установлено, что они обладают способностью связываться с AhR [93].

Вместе с тем дисрапторные эффекты ЭФ на костные ткани исследованы недостаточно полно. Исследования *in vitro*, проведенные на остеобластах крыс [94], показали, что воздействие ЭФ в наномолярных концентрациях модифицирует внутриклеточную локализацию фактора роста фибробластов 2, который является одним из важных регуляторов ремоделирования костных тканей. Воздействие ЭФ на развивающийся организм вызывает аномалии развития скелета. В отличие от диоксинов ЭФ в основном оказывают негативное действие на развитие позвонков, ребер, грудины и челюстно-лицевых костей. У животных, подвергавшихся пренатальному воздействию ДДТ, чаще всего отмечалось нарушение слияния дуг позвонков, сегментов грудины, формировалась расщелина неба [95]. Установлено также, что воздействие ЭФ в пренатальном и раннем постнатальном развитии нарушает в дальнейшем ремоделирование костных тканей [96]. Исследования показывают, что одним из механизмов дисрапторного действия ЭФ является нарушение дифференцировки остеобластов [97]. В последние годы появились скрининговые данные, показывающие связь между низкодозовым воздействием ЭФ и развитием остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде [98]. Экспериментальные исследования показывают, что основным механизмом остеопороза в условиях эстрогенной депривации является индуцируемое ЭФ снижение продукции остеокальцина [99]. В качестве второго патогенетического звена в развитии остеопороза при воздействии ЭФ рассматривается нарушение синтеза витамина D, однако имеющиеся по этому вопросу сведения противоречивы [47, 100, 101].

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные об эндокринных дисрапторах свидетельствуют, что они нарушают формирование и регенерацию костной ткани путем дестабилизации баланса пролиферации, дифференцировки и функционирования остеобластов и остеокластов, а также изменяют параметры метаболизма кальция за счет нарушения секреторной деятельности эндокринных желез и сигналинга гормонов (см. рисунок). Следует отметить высокую чувствительность детей и подростков к их действию, т.е. эти периоды онтогенеза необходимо расценивать как критические периоды развития организма и принимать все доступные меры по ограничению влияния эндокринных дисрапторов как во внутриутробном, так и постнатальном развитии. Несомненно, что воздействие эндокринных дисрапторов и на развивающийся организм, и на организм взрослого человека вызывает изменения, которые создают основу для развития патологии опорно-двигательного аппарата и должны рассматриваться, с одной стороны, как факторы риска, а с другой — как этиологические факторы этой группы заболеваний, которые необходимо изучать,



Основные мишени и механизмы дисрегуляторного действия эндокринных дисрапторов, нарушающие развитие и регенерацию костной ткани (рисунок авторов)

так как специфический характер действия дисраптора может сводить к минимуму эффективность лечебных мероприятий.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие в написании статьи.

Финансирование исследования. Работа выполнена по государственному заданию, регистрационный номер АААА-А17-117013050048-6.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Addai D., Zarkos J., Toloekova A. The bone hormones and their potential effects on glucose and energy metabolism. *Endocr Regul* 2019; 53(4): 268–273, <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0027>.
2. Al-Suhaimi E.A., Al-Jafary M.A. Endocrine roles of vitamin K-dependent-osteocalcin in the relation between bone metabolism and metabolic disorders. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21(1): 117–125, <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09517-9>.
3. Яглов В.В., Яглова Н.В. Клеточная теория — методология изучения биологии клетки. *Клиническая и экспериментальная морфология* 2016; 3: 4–8.
Yaglov V.V., Yaglova N.V. Cell theory is a methodology for studying cell biology. *Klinicheskaa i eksperimental'naa morfologia* 2016; 3: 4–8.
4. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.P., Giudice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M., Zoeller R.T., Gore A.C. Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009; 30(4): 293–342, <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>.
5. WHO/UNEP. *State of the science of endocrine disrupting chemicals — 2012. An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme and*

World Health Organization. 2012; p. 289. URL: <https://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.

6. Zoeller R.T., Brown T.R., Doan L.L., Gore A.C., Skakkebaek N.E., Soto A.M., Woodruff T.J., Vom Saal F.S. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology* 2012; 153(9): 4097–4110, <https://doi.org/10.1210/en.2012-1422>.

7. Яглова Н.В., Яглов В.В. Эндокринные дисрапторы — новое направление исследований в эндокринологии. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2012; 67(3): 56–61, <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i3.186>.

Yaglova N.V., Yaglov V.V. Endocrine disruptors are a novel direction of endocrinologic scientific investigation. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 2012; 67(3): 56–61, <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i3.186>.

8. Agas D., Sabbieti M.G., Marchetti L. Endocrine disruptors and bone metabolism. *Arch Toxicol* 2013; 87(4): 735–751, <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0988-y>.

9. Alavian-Ghavanini A., Rüegg J. Understanding epigenetic effects of endocrine disrupting chemicals: from mechanisms to novel test methods. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 122(1): 38–45, <https://doi.org/10.1111/bcpt.12878>.

10. Skinner M.K., Ben Maamar M., Sadler-Riggelman I., Beck D., Nilsson E., McBirney M., Klukovich R., Xie Y., Tang C., Yan W. Alterations in sperm DNA methylation, non-coding RNA and histone retention associate with DDT-induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Epigenetics Chromatin* 2018; 11(1): 8, <https://doi.org/10.1186/s13072-018-0178-0>.

11. Yaglova N.V., Obernikhin S.S., Tsomartova D.A., Nazimova S.V., Yaglov V.V. Expression of transcription factor PRH/Hhex in adrenal chromaffin cells in the postnatal development and its role in the regulation of proliferative processes. *Byulleten eksperimentalnoi biologii i meditsiny* 2018; 165(4): 508–511, <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4205-8>.

12. Yaglova N.V., Tsomartova D.A., Obernikhin S.S.,

- Nazimova S.V. The role of the canonical Wnt-signaling pathway in morphogenesis and regeneration of the adrenal cortex in rats exposed to the endocrine disruptor dichlorodiphenyltrichloroethane during prenatal and postnatal development. *Biol Bull* 2019; 46(1): 74–81, <https://doi.org/10.1134/s1062359018060122>.
13. Kanis J.A., Odén A., McCloskey E.V., Johansson H., Wahl D.A., Cooper C.; IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012; 23(9): 2239–2256, <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1964-3>.
14. Lane N.E., Shidara K., Wise B.L. Osteoarthritis year in review 2016: clinical. *Osteoarthritis Cartilage* 2017; 25(2): 209–215, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.09.025>.
15. Quevedo I., Ormeño J., Weissglas B., Opazo C. Epidemiology and direct medical cost of osteoporotic hip fracture in Chile. *J Osteoporos* 2020; 2020: 5360467, <https://doi.org/10.1155/2020/5360467>.
16. Vina E.R., Kwoh C.K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30(2): 160–167, <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000479>.
17. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. *Современная ревматология* 2019; 13(4): 11–17, <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-11-17>.
- Balabanova R.M., Dubinina T.V. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaa revmatologia* 2019; 13(4): 11–17, <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-11-17>.
18. Ахполова В.О., Брин В.Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция. *Журнал фундаментальной медицины и биологии* 2017; 2: 38–46.
- Akhpolova V.O., Brin V.B. Calcium exchange and its hormonal regulation. *Zurnal fundamental'noj mediciny i biologii* 2017; 2: 38–46.
19. Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Казакова Т.В., Ядров М.Е. Метаболизм кальция и костный гомеостаз. *Фарматека* 2016; S3: 16–21.
- Karpova N.Yu., Rashid M.A., Kazakova T.V., Yadrov M.E. Calcium metabolism and bone homeostasis. *Farmateka* 2016; S3: 16–21.
20. Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Абашова Е.И. Влияние гормональной терапии на костную ткань: мифы и реальность. *Журнал акушерства и женских болезней* 2018; 67(3): 83–94, <https://doi.org/10.17816/jowd67383-94>.
- Shalina M.A., Yarmolenskaya M.I., Abashova E.I. The influence of hormonal therapy on bone tissue: myth and reality. *Zurnal akuserstva i zenskih boleznej* 2018; 67(3): 83–94, <https://doi.org/10.17816/jowd67383-94>.
21. Prior J.C. Progesterone for the prevention and treatment of osteoporosis in women. *J Climacteric* 2018; 21(4): 366–374, <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1467400>.
22. Kranz E., Trimpou T., Landin-Wilhelmsen K. Effect of growth hormone treatment on fractures and quality of life in postmenopausal osteoporosis: a 10-year-follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(9): 3251–3259, <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1757>.
23. Li K., Wang X.F., Li D.Y., Chen Y.C., Zhao L.J., Liu X.G., Guo Y.F., Shen Y.F., Shen J., Lin X., Deng J., Zhou R., Deng H.W. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. *Clin Interv Aging* 2018; 13: 2443–2452, <https://doi.org/10.2147/cia.s157523>.
24. Guntur A.R., Rosen C.J. Bone as an endocrine organ. *Endocr Pract* 2012; 18(5): 758–762, <https://doi.org/10.4158/ep12141.ra>.
25. Karsenty G., Oury F. Regulation of male fertility by the bone-derived hormone osteocalcin. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 382(1): 521–526, <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.10.008>.
26. Zoch M.L., Clemens T.L., Riddle R.C. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone* 2016; 82: 42–49, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.046>.
27. Kioumourtoglou M.A., Coull B.A., O'Reilly É.J., Ascherio A., Weisskopf M.G. Association of exposure to diethylstilbestrol during pregnancy with multigenerational neurodevelopmental deficits. *JAMA Pediatr* 2018; 172(7): 670–677, <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0727>.
28. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Pharmaceuticals. Volume 100 A. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012; 100(Pt A): 1–401.
29. Tournaire M., Epelboin S., Devouche E., Viot G., Le Bidois J., Cabau A., Dunbavand A., Levadou A. Adverse health effects in children of women exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *Therapie* 2016; 71(4): 395–404, <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.01.006>.
30. Migliaccio S., Newbold R.R., Bullock B.C., McLachlan J.A., Korach K.S. Developmental exposure to estrogens induces persistent changes in skeletal tissue. *Endocrinology* 1992; 130(3): 1756–1758, <https://doi.org/10.1210/endo.130.3.1537323>.
31. Pelch K.E., Carleton S.M., Phillips C.L., Nagel S.C. Developmental exposure to xenoestrogens at low doses alters femur length and tensile strength in adult mice. *Biol Reprod* 2012; 86(3): 69, <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.096545>.
32. Rowas S.A., Haddad R., Gawri R., Al Ma'awi A.A., Chalifour L.E., Antoniou J., Mwale F. Effect of in utero exposure to diethylstilbestrol on lumbar and femoral bone, articular cartilage, and the intervertebral disc in male and female adult mice progeny with and without swimming exercise. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(1): R17, <https://doi.org/10.1186/ar3696>.
33. La Merrill M.A., Vandenberg L.N., Smith M.T., Goodson W., Browne P., Patisaul H.B., Guyton K.Z., Kortenkamp A., Coglianò V.J., Woodruff T.J., Rieswijk L., Sone H., Korach K.S., Gore A.C., Zeise L., Zoeller R.T. Consensus on the key characteristic of endocrine disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature Reviews Endocrinology* 2020; 16: 45–57, <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8>.
34. WHO recommended insecticides for indoor residual spraying against malaria vectors. WHOPEs; 2015.
35. World Health Organization. *Environmental Health Criteria 241. DDT in Indoor Residual Spraying: Human Health Aspects*. Geneva: World Health Organization; 2011; 300 p. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44560/9789241572415_eng.pdf.
36. World Health Organization. *Pesticide residues in food — 2016 evaluations. Part II — Toxicological*. Geneva: WHO and FAO; 2017. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255000/9789241655323-eng.pdf>.
37. Haug L.S., Sakhi A.K., Cequier E., Casas M., Maitre L., Basagana X., Andrusaityte S., Chalkiadaki G., Chatzi L., Coen M., de Bont J., Dedele A., Ferrand J.,

- Grazuleviciene R., Gonzalez J.R., Gutzkow K.B., Keun H., McEachan R., Meltzer H.M., Petravičienė I., Robinson O., Saulnier P.J., Slama R., Sunyer J., Urquiza J., Vafeiadi M., Wright J., Vrijheid M., Thomsen C. In-utero and childhood chemical exposome in six European mother-child cohorts. *Environ Int* 2018; 121(Pt 1): 751–763, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.09.056>.
38. Ritter R., Scheringer M., MacLeod M., Hungerbühler K. Assessment of nonoccupational exposure to DDT in the tropics and the north: relevance of uptake via inhalation from indoor residual spraying. *Environ Health Perspect* 2011; 119(5): 707–712, <https://doi.org/10.1289/ehp.1002542>.
39. Glynn A.W., Michaëlsson K., Lind P.M., Wolk A., Aune M., Atuma S., Darnerud P.O., Mallmin H. Organochlorines and bone mineral density in Swedish men from the general population. *Osteoporos Int* 2000; 11(12): 1036–1042, <https://doi.org/10.1007/s001980070025>.
40. Wallin E., Rylander L., Hagmar L. Exposure to persistent organochlorine compounds through fish consumption and the incidence of osteoporotic fractures. *Scand J Work Environ* 2004; 30(1): 30–35, <https://doi.org/10.5271/sjweh.762>.
41. Yaglova N.V., Yaglov V.V. Cytophysiological changes in the follicular epithelium of the thyroid gland after long-term exposure to low doses of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). *Byulleten eksperimentalnoi biologii i meditsiny* 2017; 162(5): 699–702, <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3691-4>.
42. Yaglova N.V., Tsomartova D.A., Yaglov V.V. Differences in production of adrenal steroid hormones in pubertal rats exposed to low doses of endocrine disruptor DDT during prenatal and postnatal development. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry* 2018; 12(1): 80–86, <https://doi.org/10.1134/s1990750818010122>.
43. El-Hefnawy T., Hernandez C., Stabile L.P. The endocrine disrupting alkylphenols and 4,4'-DDT interfere with estrogen conversion and clearance by mouse liver cytosol. *Reprod Biol* 2017; 17(3): 185–192, <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2017.04.003>.
44. Morales E., Gascon M., Martinez D., Casa M., Ballester F., Rodriguez-Bernal C.L., Ibarluzea J., Marina L.S., Espada M., Gofii F., Vizcaino E., Grimalt J.O., Sunyer J.; INMA Project. Associations between blood persistent organic pollutants and 25-hydroxivitamin D3 in pregnancy. *Env Int* 2013; 57–58: 34–41, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.03.011>.
45. Yang J.H., Lee Y.M., Bae S.J., Jacobs D.R. Jr., Lee D.H. Association between organochlorine pesticides and vitamin D deficiency in the U.S. population. *PLoS One* 2012; 7(1): e30093, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030093>.
46. Fossi C., Pampaloni B., Brandi M. Effect of endocrine disrupting compounds on vitamin D circulating levels. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2018; 15(1): 132–137.
47. Johns L.E., Ferguson K.K., Cantonwine D.E., McElrath T.F., Mukherjee B., Meeker J.D. Urinary BPA and phthalate metabolite concentrations and plasma vitamin D levels in pregnant women: a repeated measures analysis. *Environ Health Perspect* 2017; 125(8): 087026, <https://doi.org/10.1289/ehp1178>.
48. Van Schoor N., Lips P. Global Overview of vitamin D status. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46(4): 845–870, <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.002>.
49. Cianferotti L., Bertoldo F., Bischoff-Ferrari H.A., Bruyere O., Cooper C., Cutolo M., Kanis J.A., Kaufman J.M., Reginster J.Y., Rizzoli R., Brandi M.L. Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European Society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). *Endocrine* 2017; 56(2): 245–261, <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1290-9>.
50. De Falco M., Forte M., Laforgia V. Estrogenic and anti-androgenic disrupting chemicals and their impact on the male reproductive system. *Front Environ Sci* 2015; 3, <https://doi.org/10.3389/fenvs.2015.00003>.
51. Hagiwara H., Sugizaki T., Tsukamoto Y., Senoh E., Goto T., Ishihara Y. Effects of alkylphenols on bone metabolism in vivo and in vitro. *Toxicol Lett* 2008; 181(1): 13–18, <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.06.863>.
52. Kamei S., Miyawaki J., Sakayama K., Yamamoto H., Masuno H. Perinatal and postnatal exposure to 4tert-octylphenol inhibits cortical bone growth in width at the diaphysis in female mice. *Toxicology* 2008; 252(1–3): 99–104, <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.08.008>.
53. Sabbieti M.G., Agas D., Palermo F., Mosconi G., Santoni G., Amantini C., Farfariello V., Marchetti L. 4-nonylphenol triggers apoptosis and affects 17- β -estradiol receptors in calvarial osteoblasts. *Toxicology* 2011; 290(2–3): 334–341, <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.10.014>.
54. Eliades T. Bisphenol A and orthodontics: an update of evidence-based measures to minimize exposure for the orthodontic team and patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2017; 152(4): 435–441, <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.08.004>.
55. Halimi A., Benyahia H., Bahije L., Adli H., Azeroual M.F., Zaoui F. A systematic study of the release of bisphenol A by orthodontic materials and its biological effects. *Int Orthod* 2016; 14(4): 399–417, <https://doi.org/10.1016/j.ortho.2016.10.005>.
56. Purushothaman D., Kailasam V., Chitharanjan A.B. Bisphenol A release from orthodontic adhesives and its correlation with the degree of conversion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2015; 147(1): 29–36, <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.09.013>.
57. Groh K.J., Backhaus T., Carney-Almroth B., Geueke B., Inostroza P.A., Lennquist A., Leslie H.A., Maffini M., Slunge D., Trasande L., Warhurst A.M., Muncke J. Overview of known plastic packaging-associated chemicals and their hazards. *Sci Total Environ* 2019; 651(Pt 2): 3253–3268, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.015>.
58. European Parliament. Policy Department for Citizens' Rights and Constitutional Affairs. *Endocrine disruptors: from scientific evidence to human health protection. Petition*. March 2019.
59. Wang T., Liu B., Guan Y., Gong M., Zhang W., Pan J., Liu Y., Liang R., Yuan Y., Ye L. Melatonin inhibits the proliferation of breast cancer cells induced by bisphenol A via targeting estrogen receptor-related pathways. *Thorac Cancer* 2018; 9(3): 368–375, <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12587>.
60. Murata M., Kang J.H. Bisphenol A (BPA) and cell signaling pathways. *Biotechnol Adv* 2018; 36(1): 311–327, <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.12.002>.
61. Zhang Y.F., Ren X.M., Li Y.Y., Yao X.F., Li C.H., Qin Z.F., Guo L.H. Bisphenol A alternatives bisphenol S and bisphenol F interfere with thyroid hormone signaling pathway in vitro and in vivo. *Environ Pollut* 2018; 237: 1072–1079, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.11.027>.
62. Lind T., Lejonklou M.H., Dunder L., Rasmusson A.,

- Larsson S., Melhus H., Lind P.M. Low-dose developmental exposure to bisphenol A induces sex-specific effects in bone of Fischer 344 rat offspring. *Environ Res* 2017; 159: 61–68, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.07.020>.
63. Vitku J., Kolatorova L., Franekova L., Blahos J., Simkova M., Duskova M., Skodova T., Starka L. Endocrine disruptors of the bisphenol and paraben families and bone metabolism. *Physiol Res* 2018; 67(Suppl 3): S455–S464, <https://doi.org/10.33549/physiolres.934005>.
64. Thent Z.C., Froemming G.R.A., Muid S. Bisphenol A exposure disturbs the bone metabolism: an evolving interest towards an old culprit. *Life Sci* 2018; 198: 1–7, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.02.013>.
65. Boffetta P., Mundt K.A., Adami H.O., Cole P., Mandel J.S. TCDD and cancer: a critical review of epidemiologic studies. *Crit Rev Toxicol* 2011; 41(7): 622–636, <https://doi.org/10.3109/10408444.2011.560141>.
66. Całkosiński I., Rosińczuk-Tonderys J., Bazan J., Dobrzyński M., Bronowicka-Szydełko A., Dzierżba K. Influence of dioxin intoxication on the human system and possibilities of limiting its negative effects on the environment and living organism. *Ann Agric Environ Med* 2014; 21(3): 518–524, <https://doi.org/10.5604/12321966.1120594>.
67. Couture L.A., Abbott B.D., Birnbaum L.S. Critical review of the developmental toxicity and teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: recent advances toward understanding the mechanism. *Teratology* 2019; 42(6): 619–627, <https://doi.org/10.1002/tera.1420420606>.
68. Kolluri S.K., Jin U.H., Safe S. Role of the aryl hydrocarbon receptor in carcinogenesis and potential as an anticancer drug target. *Arch Toxicol* 2017; 91(7): 2497–2513, <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1981-2>.
69. Park S.A., Lee M.H., Na H.K., Surh Y.J. 4-hydroxyestradiol induces mammary epithelial cell transformation through Nrf2-mediated heme oxygenase-1 overexpression. *Oncotarget* 2017 8(1): 164–178, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10516>.
70. Watson A.T.D., Nordberg R.C., Lobo E.G., Kullman S.W. Evidence for aryl hydrocarbon receptor-mediated inhibition of osteoblast differentiation in human mesenchymal stem cells. *Toxicol Sci* 2019; 167(1): 145–156, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy225>.
71. Miki Y., Hata S., Ono K., Suzuki T., Ito K., Kumamoto H., Sasano H. Roles of Aryl Hydrocarbon receptor in aromatase-dependent cell proliferation in human osteoblasts. *Int J Mol Sci* 2017; 18(10): 2159, <https://doi.org/10.3390/ijms18102159>.
72. Singh S.U., Casper R.F., Fritz P.C., Sukhu B., Ganss B., Girard B. Jr., Savouret J.F. Jr., Tenenbaum H.C. Inhibition of dioxin effects on bone formation in vitro by a newly described aryl hydrocarbon receptor antagonist, resveratrol. *J Endocrinol* 2000; 167(1): 183–195, <https://doi.org/10.1677/joe.0.1670183>.
73. Jämsä T., Viluksela M., Tuomisto J.T., Tuomisto J., Tuukkanen J. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on bone in two rat strains with different aryl hydrocarbon receptor structures. *J Bone Miner Res* 2001; 16(10): 1812–1820, <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.10.1812>.
74. Yun C., Katchko K.M., Schallmo M.S., Jeong S., Yun J., Chen C.H., Weiner J.A., Park C., George A., Stupp S.I., Hsu W.K., Hsu E.L. Aryl hydrocarbon receptor antagonists mitigate the effects of dioxin on critical cellular function in differentiating human osteoblast-like cells. *Int J Mol Sci* 2018; 19(1): 225, <https://doi.org/10.3390/ijms19010225>.
75. Shlots S.B., Korkalainen M., Simanainen U., Miettinen H.M., Håkansson H., Viluksela M. In utero/lactational and adult exposures to 2,3,7,8-p-dioxin (TCDD) show differential effects on craniofacial development and growth in rats. *Toxicology* 2015; 337: 30–38, <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.08.010>.
76. Street M.E., Angelini S., Bernasconi S., Burgio E., Cassio A., Catellani C., Cirillo F., Deodati A., Fabbri E., Fanos V., Gargano G., Grossi E., Iughetti L., Lazzaroni P., Mantovani A., Migliore L., Palanza P., Panzica G., Papini A.M., Parmigiani S., Predieri B., Sartori C., Tridenti G., Amarri S. Current knowledge on endocrine disrupting chemicals (EDCs) from animal biology to humans, from pregnancy to adulthood: highlights from a national Italian meeting. *Int J Mol Sci* 2018; 19(6): 1647, <https://doi.org/10.3390/ijms19061647>.
77. Boas M., Feldt-Rasmussen U., Main K.M. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355(2): 240–248, <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.09.005>.
78. Hartoft-Nielsen M.L., Boas M., Bliddal S., Rasmussen A.K., Main K., Feldt-Rasmussen U. Do thyroid disrupting chemicals influence foetal development during pregnancy? *J Thyroid Res* 2011; 2011: 342189, <https://doi.org/10.4061/2011/342189>.
79. Zhang L., Nichols R.G., Correll J., Murray I.A., Tanaka N., Smith P.B., Hubbard T.D., Sebastian A., Albert I., Hatzakis E., Gonzalez F.J., Perdew G.H., Patterson A.D. Persistent organic pollutants modify gut microbiota-host metabolic homeostasis in mice through aryl hydrocarbon receptor activation. *Environ Health Perspect* 2015; 123(7): 679–688, <https://doi.org/10.1289/ehp.1409055>.
80. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E., Flaws J.A., Nadal A., Prins G.S., Toppari J., Zoeller R.T. EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2015; 36(6): E1–E150, <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>.
81. Papatou O., Kandaraki E.A., Papadakis G., Diamanti-Kandaraki E. Endocrine disrupting chemicals: an occult mediator of metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 112, <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00112>.
82. Gao X., Li J., Wang X., Zhou J., Fan B., Li W., Liu Z. Exposure and ecological risk of phthalate esters in the Taihu Lake basin, China. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019; 171: 564–570, <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.01.001>.
83. Heo H., Choi M.J., Park J., Nam T., Cho J. Anthropogenic occurrence of phthalate esters in beach seawater in the southeast coast region, South Korea. *Water* 2020; 12: 122, <https://doi.org/10.3390/w12010122>.
84. Paluselli A., Aminot Y., Galgani F., Net S., Sempéré R. Occurrence of phthalate acid esters (PAEs) in the northwestern Mediterranean sea and the Rhone River. *Prog Oceanogr* 2018; 163: 221–231, <https://doi.org/10.1016/j.pocean.2017.06.002>.
85. Zhang B., Zhang T., Duan Y., Zhao Z., Huang X., Bai X., Xie L., He Y., Ouyang J., Yang Y., Wu Y., Sun H. Human exposure to phthalate esters associated with e-waste dismantling: exposure levels, sources, and risk assessment. *Environ Int* 2019; 124: 1–9, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.035>.
86. Agas D., Lacava G., Sabbieti M.G. Bone and bone marrow disruption by endocrine-active substances. *J Cell Physiol* 2019; 234(1): 192–213, <https://doi.org/10.1002/jcp.26837>.
87. Calsolaro V., Pasqualetti G., Niccolai F., Caraccio N.,

- Monzani F. Thyroid disrupting chemicals. *Int J Mol Sci* 2017; 18(12): E2583, <https://doi.org/10.3390/ijms18122583>.
88. Radke E.G., Braun J.M., Meeker J.D., Cooper G.S. Phthalate exposure and male reproductive outcomes: a systematic review of the human epidemiological evidence. *Environ Int* 2018; 121(1): 764–793, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.029>.
89. Swan S.H., Sathyanarayana S., Barrett E.S., Janssen S., Liu F., Nguyen R.H., Redmon J.B.; TIDES Study Team. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod* 2015; 30(4): 963–972, <https://doi.org/10.1093/humrep/deu363>.
90. Ferguson K.K., McElrath T.F., Meeker J.D. Environmental phthalate exposure and preterm birth. *JAMA Pediatr* 2014; 168(1): 61–67, <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.3699>.
91. Miodovnik A., Edwards A., Bellinger D.C., Hauser R. Developmental neurotoxicity of ortho-phthalate diesters: review of human and experimental evidence. *Neurotoxicology* 2014; 41: 112–122, <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.01.007>.
92. Sathyanarayana S., Butts S., Wang C., Barrett E., Nguyen R., Schwartz S.M., Haaland W., Swan S.H.; TIDES Team. Early prenatal phthalate exposure, sex steroid hormones, and birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(6): 1870–1878, <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3837>.
93. Wójtowicz A.K., Sitarz-Głownia A.M., Szczesna M., Szychowski K.A. The action of di-(2-Ethylhexyl) phthalate (DEHP) in mouse cerebral cells involves an impairment in aryl hydrocarbon receptor (AhR) signaling. *Neurotox Res* 2019; 35(1): 183–195, <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9946-7>.
94. Naganawa T., Xiao L., Abogunde E., Sobue T., Kalajzic I., Sabbieti M., Agas D., Hurley M.M. In vivo and in vitro comparison of the effects of FGF-2 null and haplo-insufficiency on bone formation in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339(2): 490–498, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.10.215>.
95. McKee R.H., Pavkov K.L., Trimmer G.W., Keller L.H., Stump D.G. An assessment of the potential developmental and reproductive toxicity of di-isoheptyl phthalate in rodents. *Reprod Toxicol* 2006; 21(3): 241–252, <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.09.002>.
96. Cheon K.Y., Kil K.H., Choi J.I., Kim R.Y., Kim M.R., Kim J.H., Cho H.H. Parenteral exposure to DEHP and its effect on the microstructure of bone and Wnt signaling pathway in F2 female mice. *Biochip J* 2016; 10: 233–240, <https://doi.org/10.1007/s13206-016-0309-2>.
97. Chiu C.Y., Sun S.C., Chiang C.K., Wang C.C., Chan D.C., Chen H.J., Liu S.H., Yang R.S. Plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate interferes with osteoblastogenesis and adipogenesis in a mouse model. *J Orthop Res* 2018; 36(4): 1124–1134, <https://doi.org/10.1002/jor.23740>.
98. DeFlorio-Barker S.A., Turyk M.E. Associations between bone mineral density and urinary phthalate metabolites among post-menopausal women: a cross-sectional study of NHANES data 2005–2010. *Int J Environ Health Res* 2016; 26(3): 326–345, <https://doi.org/10.1080/09603123.2015.1111312>.
99. Choi J.I., Cho H.H. Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on bone metabolism in ovariectomized mice. *J Bone Metab* 2019; 26(3): 169–177, <https://doi.org/10.11005/jbm.2019.26.3.169>.
100. Johns L.E., Ferguson K.K., Meeker J.D. Relationships between urinary phthalate metabolite and bisphenol A concentrations and vitamin D levels in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2005–2010. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11): 4062–4069, <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2134>.
101. Sweeney M.R., O’Leary K.G., Jeney Z., Braunlin M.C., Gibb H.J. Systematic review and quality ranking of studies of two phthalate metabolites and anogenital distance, bone health, inflammation, and oxidative stress. *Crit Rev Toxicol* 2019; 49(4): 281–301, <https://doi.org/10.1080/10408444.2019.1605332>.