

## ИЗМЕНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ У САМЦОВ КРЫС, РАЗВИВАВШИХСЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭНДОКРИННОГО ДИСРАПТОРА ДДТ Яглова Н.В., Обернихин С.С., Назимова С.В., Тимохина Е.П.

НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»

Абрикосовский пер., 2, г. Москва, 119991, РФ; e-mail: yaglova@mail.ru

Поступила в редакцию 28.06.2023. DOI: 10.29039/rusjbpс.2023.0587

**Аннотация.** Дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) является наиболее распространенным системным поллютантом и эндокринным дисраптором. Проведено исследование влияния пренатального и постнатального воздействия ДДТ в низких дозах, соответствующих потреблению ДДТ человеком с продуктами питания с учетом максимально допустимых уровней содержания ДДТ в пищевой продукции на параметры синтеза мужских половых гормонов в гонадах и надпочечниках у половозрелых самцов крыс. Установлено, что после достижения половой зрелости у самцов отмечается пониженный уровень общего тестостерона и андростендиона в сыворотке крови. Исследование механизмов снижения синтеза половых гормонов показало, что у крыс, подвергавшихся воздействию низких доз ДДТ в развитии, отмечается высокий уровень прогестерона и пониженный уровень 17-оксипрогестерона, являющегося непосредственным предшественником синтеза андрогенов. Таким образом, воздействие низких доз ДДТ на развивающийся организм не влияло на синтез прогестерона, но вызывало снижение его гидроксиглирования, что обуславливало накопление прогестерона в системном кровотоке и приводило к уменьшению продукции мужских половых гормонов как в семенниках, так и в надпочечниках самцов крыс. Полученные в настоящем исследовании данные впервые демонстрируют новый механизм антиандрогенного действия эндокринного дисраптора ДДТ.

**Ключевые слова:** половые стероиды, андрогены, эндокринный дисраптор, ДДТ.

### ВВЕДЕНИЕ

Воздействие эндокринных дисрапторов на организм является серьезной медико-социальной проблемой, связанной с их массовым распространением в окружающей среде [1]. Большинство эндокринных дисрапторов являются липофильными соединениями, накапливающимися в органах и тканях и негативно влияющими на функционирование органов и систем. Вторая опасность эндокринных дисрапторов обусловлена их способностью проникать через фетоплацентарный барьер и влиять на развитие плода [2].

Одним из наиболее распространенных на планете дисрапторов является пестицид дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), активно применявшийся в прошлом веке и продолжающийся использоваться и в настоящее время [3,4]. Длительный период распада и накопление в организмах способствуют его персистенции в экосистемах [5]. Фоновые дозы ДДТ регулярно обнаруживаются в природных источниках воды, почве, биомассе, продуктах питания [3].

Как эндокринный дисраптор ДДТ обладает широким спектром действия, нарушая функционирование надпочечников, щитовидной железы и половых желез [6-8]. Исследования показали, что он обладает антиандрогенным действием, конкурентно связываясь с рецепторами андрогенов в клетках-мишенях и блокируя сигнальный каскад гормонов [8,9]. Другие механизмы действия ДДТ на секрецию половых гормонов не известны. В наших предыдущих исследованиях мы показали, что воздействие низких доз ДДТ на развивающийся организм с момента оплодотворения вызывает комплекс изменений в половом развитии самцов, что проявляется задержкой адренархе и гонадархе [10,11].

Целью настоящего исследования было установление параметров синтеза половых стероидов у крыс, подвергавшихся воздействию низких доз ДДТ в пренатальном и постнатальном развитии, после наступления половой зрелости.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на половозрелых самцах крыс Вистар в возрасте 10-ти недель. Опытную группу (n=10) составило потомство самок, потреблявших вместо питьевой воды раствор *o,n*-ДДТ с концентрацией 20 мкг/л в течении всей беременности и лактации. Затем самцы крыс самостоятельно потребляли аналогичный раствор. Расчет потребляемой дозы ДДТ производили согласно требованиям к определению низких доз, с учетом пороговых значений низких доз для ДДТ (50 мкг/кг/сут) [12] и нормативам содержания ДДТ в пищевой продукции согласно Техническому регламенту Таможенного Союза [13]. Среднесуточное потребление ДДТ составило  $2,7 \pm 0,2$  мкг/кг. Потомство интактных самок мужского пола соответствующего возраста (n=11) использовалось в качестве контрольной группы. Отсутствие в корме и воде ДДТ и его метаболитов было подтверждено методом газожидкостной хроматографии. Животных выводили из эксперимента передозировкой зоветила.

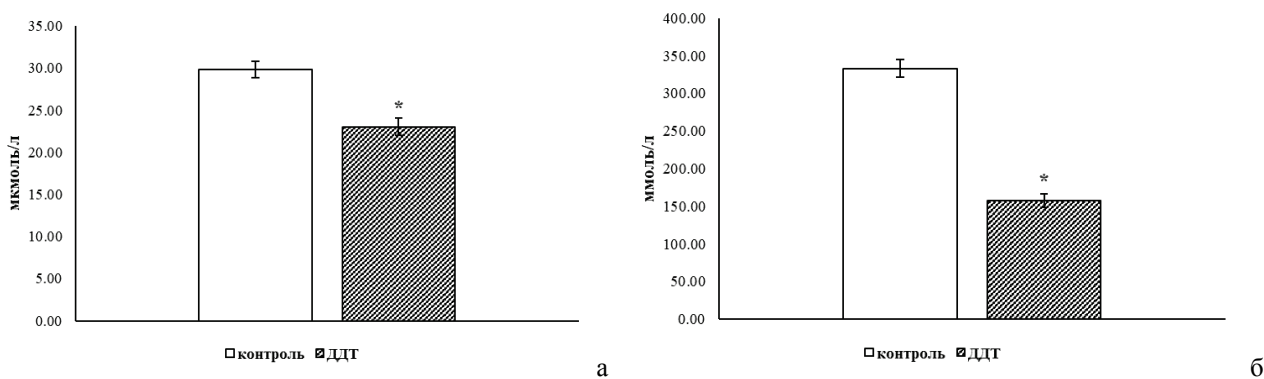
В сыворотке крови крыс методом иммуноферментного анализа определяли концентрации общего тестостерона, андростендиона, прогестерона и 17-оксипрогестерона с помощью наборов реактивов («Cusabio», Китай, «DBC», «Monobind», США).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 7.0» («StatSoft», США). Центральные тенденции и рассеяние признаков, имеющих приблизительно нормальное распределение, описывали средним значением и стандартной ошибкой среднего значения ( $M \pm m$ ). Сравнение независимых групп проводили с помощью t-критерия Стьюдента с учетом значений критерия Левена о равенстве дисперсий. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,01$ .

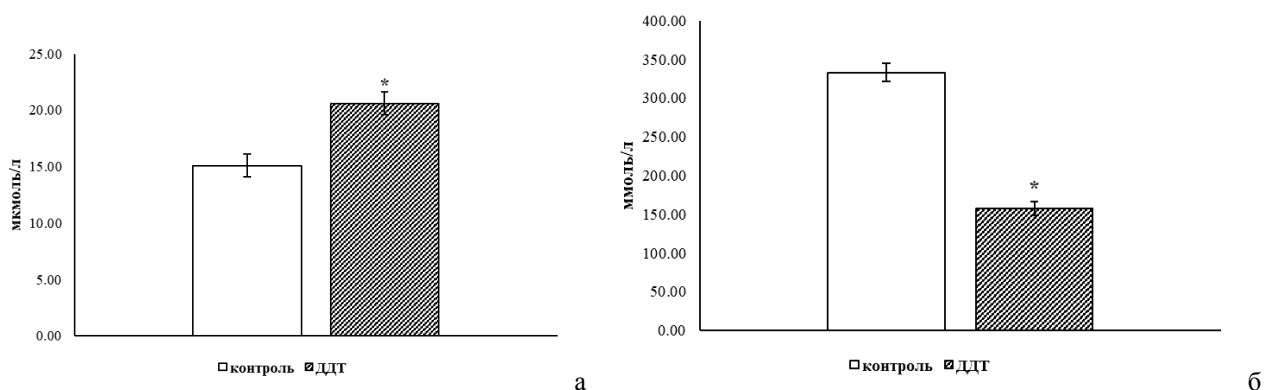
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У крыс, подвергавшихся воздействию низких доз ДДТ в пренатальном и постнатальном развитии, после наступления половой зрелости были выявлены отличия в содержании мужских половых стероидов в системном кровотоке. Концентрация связанного с белками плазмы тестостерона на четверть ниже, чем у крыс контрольной группы (рис. 1а). Концентрация андростендиона также была понижена по сравнению с контролем, но в большей степени, чем тестостерона и составляла менее 60% от значений контрольной группы (рис. 1б).

Определение предшественника стероидных гормонов прогестерона показало, что его содержание в системном кровотоке было выше на треть, чем в контрольной группе (рис. 2а), а уровень его производного 17-оксипрогестерона был значительно снижен (рис. 2б).



**Рисунок 1.** Изменения концентрации общего тестостерона (а) и андростендиона (б) в сыворотке крови крыс, подвергавшихся воздействию низких доз ДДТ в пренатальном и постнатальном развитии ( $M \pm m$ ).  
\* – статистически значимые отличия от значений контрольной группы



**Рисунок 2.** Изменения концентрации прогестерона (а) и 17-оксипрогестерона (б) в сыворотке крови крыс, подвергавшихся воздействию низких доз ДДТ в пренатальном и постнатальном развитии ( $M \pm m$ ).  
\* – статистически значимые отличия от значений контрольной группы

Тестостерон у половозрелых особей синтезируется преимущественно в семенниках, в то время как основная доля андростендиона вырабатывается в сетчатой зоне коркового вещества надпочечников [14]. Проведенное исследование показало, что воздействие низких доз ДДТ в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза приводит к снижению продуцируемых гонадами, так и сетчатой зоной надпочечников мужских половых стероидов. Концентрации половых стероидов были снижены в разной степени. Наибольшее снижение синтеза обнаружено у андростендиона, что согласуется с ранее полученными данными о выраженной задержке развития сетчатой зоны в надпочечниках крыс, подвергавшихся воздействию низких доз ДДТ в пренатальном и постнатальном развитии [11]. При этом уровень общего предшественника стероидных гормонов прогестерона не только не был снижен, но и статистически значимо повышен. Эти данные свидетельствуют, что в организме, развивающемся при воздействии эндокринного дисраптора ДДТ, не нарушен синтез основного источника

стероидных гормонов, а, следовательно, нарушения начинаются на более поздних этапах синтеза половых гормонов. 17-оксипрогестерон является непосредственным предшественником половых стероидов. Его синтез повышается на 8-й неделе постнатального развития, что знаменует собой гонадархе [15]. Пониженное содержание в системном кровотоке 17-оксипрогестерона наряду с избытком прогестерона указывает на замедление гидроксилирования прогестерона у 17 атома углерода, что в свою очередь влечет за собой снижение синтеза половых гормонов в организме. Полученные данные позволяют рассматривать ингибирование гидроксилирования прогестерона как еще один механизм антиандрогенного действия ДДТ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, воздействие низких доз эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном развитии нарушает синтез половых гормонов у крыс после достижения ими половой зрелости и в надпочечниках, и в семенниках. Основным механизмом является уменьшение гидроксилирования прогестерона. Следовательно, ДДТ оказывает дисрапторное действие не только за счет блокады рецепторов андрогенов, но и за счет снижения синтеза самих половых гормонов.

Работа выполнена по госзаданию № FGFZ-2022-0035.

#### Список литературы / References:

1. Bergman A., Heindel J., Jobling S., Kidd K., Zoeller R.T. *State of the Science of Evidence for endocrine disruption in humans and wildlife*. World Health Organization, Eds.: WHO: Geneva, Switzerland, 2012, 260 p.
2. *Endocrine disruptors and child health - Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health*. World Health Organization, WHO: Geneva, Switzerland, 2012, 93 p.
3. *Pesticide residues in food - 2018. Toxicological evaluations*. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. WHO: Geneva, Switzerland, 2019, 780 p.
4. *The use of DDT in malaria vector control*. World Health Organization. WHO: Geneva, Switzerland, 2011, 16 p.
5. Mansouri A., Cregut M., Abbes C., Durand M.-J., Landoulsi A., Thouand G. The environmental issues of DDT pollution and bioremediation: a multidisciplinary review. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2017, vol. 181, pp. 309-339, doi: 10.1007/s12010-016-2214-5.
6. Yaglova N.V., Yaglov V.V. Mechanisms of disruptive action of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) on the function of thyroid follicular epitheliocytes. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2017, vol. 162, no. 5, pp. 699-702, doi: 10.1007/s10517-017-3691-4.
7. Яглова Н.В., Цомартова Д.А., Яглов В.В. Влияние пренатального и постнатального воздействия низких доз дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) на секрецию катехоламинов у крыс в разные периоды онтогенеза. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2017, т. 163, № 4, с. 415-418, doi: 10.1007/s10517-017-3819-6. [Yaglova N.V., Tsomartova D.A., Yaglov V.V. Effect of prenatal and postnatal exposure to low doses of DDT on catecholamine secretion in rats in different period of ontogeny. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2017, vol. 163, no. 4, pp. 422-424 (In Russ.)].
8. De Falco M., Forte M., Laforgia V. Estrogenic and anti-androgenic disrupting chemicals and their impact on the male re-productive system. *Front. Environ. Sci.*, 2015, no. 3, art. 3, doi: 10.3389/fenvs.2015.00003.
9. Maness S.C., McDonnell D.P., Gaido K.W. Inhibition of androgen receptor-dependent transcriptional activity by DDT isomers and methoxychlor in HepG2 human hepatoma cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1998, vol. 151, pp. 135-142, doi: 10.1006/taap.1998.8431.
10. Яглова Н.В., Цомартова Д.А., Яглов В.В. Особенности продукции стероидных гормонов надпочечников в пубертатном периоде у крыс, подвергавшихся воздействию низких доз эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном развитии. *Биомедицинская химия*, 2017, т. 63, № 4, с. 306-311, doi: 10.18097/PBMC20176304306. [Yaglova N.V., Tsomartova D.A., Yaglov V.V. Differences in Production of Adrenal Steroid Hormones in Pubertal Rats Exposed to Low Doses of the Endocrine Disruptor DDT during Prenatal and Postnatal Development. *Biochemistry, Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 2018, vol. 12, no. 1, pp. 80-86 (In Russ.)].
11. Яглова Н.В., Обернихин С.С., Назимова С.В., Тимохина Е.П., Цомартова Д.А., Яглов В.В. Развитие и функционирование сетчатой зоны коркового вещества надпочечников крыс, подвергавшихся пренатальному и постнатальному воздействию эндокринного дисраптора ДДТ. *Известия РАН. Серия биологическая*, 2022, № 3, с. 227-236, doi: 10.31857/S1026347022030179. [Yaglova N.V., Obornikhin S.S., Nazimova S.V., Timokhina E.P., Tsomartova D.A., Yaglov V.V. Development and Function of the Adrenal Zona Reticularis in Rats Prenatally and Postnatally Exposed to the Endocrine Disruptor DDT. *Biology Bulletin*, 2022, vol. 49, no. 3, pp. 227-236 (In Russ.)].
12. Vandenberg L., Colborn T., Hayes T., Heindel J., Jacobs D. Jr., Lee D.-H., Shioda T., Soto A., vom Saal F., Welshons W., Zoeller T., Myers J. *Endocrine Reviews*, 2012, vol. 33, no. 3, pp. 378-455, doi: 10.1210/er.2011-1050.
13. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». СПб: ГИОРД, 2015, 176 с. [Technical regulation of the Customs Union TR CU 021/2011 "On safety of food products". SPb.: GIORД, 2015, 176 p. (In Russ.)].
14. Яглов В.В., Яглова Н.В. *Основы частной гистологии*. М.: КолосС, 2011, 431 с. [Yaglov V.V., Yaglova N.V. *Fundamentals of histology*. М.: KolosS, 2011, 421 p. (In Russ.)].
15. Pignatelli D., Xiao F., Gouvtia A., Ferreira, J., Vinson G. Adrenarche in the rat. *J. Endocrinol.*, 2006, vol. 191, pp. 301-308, doi: 10.1677/joe.1.06972.

**DEVELOPMENTAL EXPOSURE TO ENDOCRINE DISRUPTOR DDT ALTERS PARAMETERS OF SEX STEROID PRODUCTION IN MALE RATS****Yaglova N.V., Obernikhin S.S., Nazimova S.V., Timokhina E.P.**A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution  
“Petrovsky National Research Centre of Surgery”*Abrikosovskiy side-street, 2, Moscow, 119991, Russia; e-mail: yaglova@mail.ru*

Received 28.06.2023. DOI: 10.29039/rusjbp.2023.0587

**Abstract.** Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) is the most widespread systemic pollutant and endocrine disruptor. The effect of prenatal and postnatal exposure to DDT in low doses corresponding to human dietary intake of DDT, considering maximum allowable levels of DDT in food, on the synthesis parameters of male sex hormones in the gonads and adrenal glands of mature male rats was studied. It has been found that after maturation, a reduced level of total testosterone and androstenedione in blood serum is observed in male rats. An investigation into the mechanisms of decreased synthesis of sex hormones showed that rats exposed to low doses of DDT in ontogeny show higher levels of progesterone and reduced levels of 17-oxyprogesterone, a direct precursor of androgen synthesis. Thus, exposure of the developing organism to low doses of DDT did not affect progesterone synthesis, but decreased its hydroxylation, which resulted in progesterone accumulation in the systemic bloodstream and decreased production of male sex hormones in both testes and adrenal glands of male rats. The data obtained in the present study demonstrate for the first time a new mechanism of anti-androgenic action of the endocrine disruptor DDT.

**Key words:** *sex steroids, androgens, endocrine disruptor, DDT.*