

HORMONALNIE CZYNNNE ZWIĄZKI W ŚRODOWISKU A EPIDEMIA OTYŁOŚCI

Ewa L. Gregoraszcuk (Kraków)

Streszczenie

Substancje zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego (ED) definiuje się jako egzogenne substancje chemiczne lub mieszaniny substancji chemicznych, które mogą zakłócać działanie endogennych hormonów. Ostatnie badania wskazują na powiązanie ED z otyłością, cukrzycą i zaburzeniami regulacji endokrynych zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Tkanka tłuszczowa jest narządem endokryologicznym, a zatem narządem bardzo podatnym na zaburzenia wywołane przez ED. Niektóre z ED, uznanych w chwili obecnej jako „obesogeny”, sprzyja otyłości poprzez zmianę programowania rozwoju komórek tłuszczowych, zwiększenie magazynowania energii w tkance tłuszczowej i zakłócanie neuroendokrynej kontroli apetytu i sytości. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że ED mogą zaburzać szlaki metaboliczne i zmienić homeostazę energetyczną. Artykuł ten podsumowuje dowody epidemiologiczne i laboratoryjne związane z działaniem nietrwałych (ftalany, bisfenol A) i trwałych (polichlorowane dwufenyle (PCB), polibromowane dwufenyloetery (PBDE), pestycydy, węglowodory aromatyczne (WWA), związki perfluroalkilowe (PFAS)) zanieczyszczeń organicznych jako obesogenów.

Abstract

Endocrine disrupting chemicals (ED) are defined as exogenous chemicals or mixture of chemicals, that can interfere with endogenous hormone action. Recent studies clearly link ED exposure to obesity, diabetes and dysregulation of endocrine organs in both men and women. Adipose tissue is an endocrine organ and therefore an organ that is very susceptible to ED-induced disorders. Some of the ED now recognized as „obesogens” promote obesity by altering the programming of fat cell development, increasing energy storage in adipose tissue and interfering with neuroendocrine control of appetite and satiety. There is increasing evidence that ED can disrupt metabolic pathways and alter energy homeostasis. This article summarizes epidemiological and laboratory evidence related to the effects of non-persistent (phthalates, bisphenol A) and persistent (polychlorinated diphenyl's (PCB), polybrominated diphenyl ethers (PBDE), pesticides, aromatic hydrocarbons (WWA), perfluroalkyl compounds (PFAS)) organic pollutants as obesogens.

Globalna pandemia otyłości, która dotyka niemowlęta, dzieci i osoby dorosłe, jest powiązana nie tylko ze wzrostem spożycia wysokoenergetycznych pokarmów i jednoczesnym obniżeniem poziomu aktywności fizycznej, ale także koreluje ze znacznym wzrostem produkcji hormonalnie czynnych związków chemicznych [10, 30].

Hipoteza otyłości obejmuje dwa ważne aspekty:

1. podatność na otyłość zaczyna się podczas

rozwoju prenatalnego i przez kilka pierwszych lat życia,

2. podatność na otyłość wynika częściowo z wpływu określonej podklasy ED, które zmieniają programowanie rozwojowe, a tym samym zakłócają prawidłowy przyrost masy ciała w życiu dorosłym.

W 2002 roku Baille-Hamilton [1] opublikowała artykuł pt. „Toksyny chemiczne: hipoteza wyjaśniająca

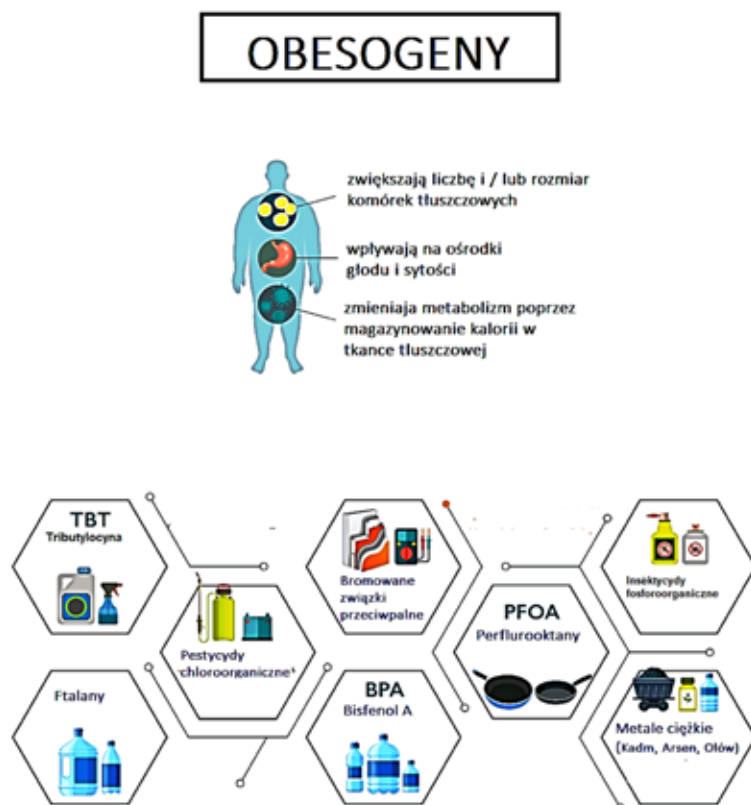
globalną epidemię otyłości” sugerując, że związki te mogą powodować przyrost wagi poprzez toksyczny wpływ na naturalne mechanizmy kontroli masy ciała. Pomimo cytacji tej publikacji przez innych badaczy i klinicystów, minęło kilka lat zanim ta przełomowa hipoteza zwróciła uwagę badaczy głównego nurtu. W 2016 roku Grun i Blumberg [7, 9] po raz pierwszy użyli terminu „obesogeny”, definiując je jako związki chemiczne, który zakłócają rozwojową i homeostaticzną kontrolę adipogenezy i/lub bilans energetyczny.

Czynniki środowiskowe jako obesogeny

Na pytanie „Gdzie dokładnie znajdują się obesogeny w naszym codziennym życiu?” odpowiedź jest jednoznaczna – obesogeny są wszechobecne w szerokiej gamie produktów spożywczych i codziennego użytku [31]. Do obesogenów należą: pestycydy, szeroko stosowane w rolnictwie; polichlorowane dwufenyle (PCB), stosowane w produkcji przemysłowej (transformatory i duże kondensatory), w systemach zamkniętych (płyny hydrauliczne i smary) oraz w otwartych (papier samokopiujący); polibromowane etery dwufenylowe (PBDE), stosowane jako środki zmniejszające palność w różnych produktach konsumenckich, w tym w piankach meblowych, tworzywach sztucznych, elektronice i tekstyliach; bisfenol A (BPA), stosowany do produkcji tworzyw poliwę-

glanowych, żywic epoksydowych, które wyściełają puszki żywnościowe, a także obecny w paragonach fiskalnych; wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA), które są produktami ubocznymi spalania paliw kopalnych, w tym spalin z silników Diesla oraz występują jako zanieczyszczenia powietrza i dymu papierosowego; związki perfluoroalkilowe (PFAS), stosowane jako odporne na plamy lub oleje materiały powłokowe tekstyliów, dywanów, pojemników na żywność i przemysłowych środków powierzchniowo czynnych; ftalany związki chemiczne, które decydują o elastyczności tworzyw sztucznych, takich jak rury i podłogi winylowe. Obecne są także w różnorodnych artykułach gospodarstwa domowego i produktach do higieny osobistej, w tym opakowaniach do żywności.

Polichlorowane dwufenyle, bromowane środki zmniejszające palność i chloroorganiczne pestycydy, należące do trwałych zanieczyszczeń organicznych, ze względu na ich właściwości lipofilne akumulują się w tkankach organizmów zwierząt i ludzi. Ftalany i BPA, posiadające także właściwości lipofilne, mają mniejszą zdolność do akumulacji, niemniej ze względu na ich powszechne stosowanie znajdują się w organizmach prawie wszystkich osobników. Biorąc pod uwagę fakt, że jesteśmy narażeni na działanie mieszanin ED przez całe nasze życie, należy rozważyć działanie addytywne, a nawet synergiczne mieszanin.



Ryc. 1. Związki chemiczne zaliczane do obesogenów.

W rzeczywistości wywierając zintegrowane działanie zwiększając ryzyko chorób przewlekłych, takich jak otyłość, cukrzyca typu 2 i choroby sercowo-naczyniowe.

Mechanizmy działania i potencjalne skutki zdrowotne

Wpływ obesogenów na tkankę tłuszczową poprzez zwiększenie liczby lub zwiększenie rozmiaru istniejących adipocytów oraz wpływ na podstawową przemianę materii (BMR) w celu promowania oszczędności energii lub magazynowania kalorii (fenotyp „oszczędny”)

Tkanka tłuszczowa jest ważnym organem rozproszonym po całym ciele, tworząc integracyjną sieć komunikacji łączącą metabolizm energetyczny, funkcje neuroendokrynne, hormonalne i immunologiczne [17]. Szczególnie interesująca jest biała tkanka tłuszczowa (WAT), która zapewnia izolację/ciepło i magazynuje energię do wykorzystania podczas zwiększonego na nią zapotrzebowania, a także działa jako źródło wielu hormonów metabolicznych i endokrynologicznych, w tym adiponektyny i leptyny. Leptyna informuje mózg o zasobach energetycznych organizmu, jej stężenie we krwi jest proporcjonalne do masy tkanki tłuszczowej, podczas gdy stężenie adiponektyny w osoczu jest odwrotnie proporcjonalne do BMI (Body Mass Index) oraz procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie (Ryc. 2).

Najbardziej spójne dowody dotyczą *pestycydów*. Sześć niezależnie prowadzonych badań epidemiologicznych wykazało, że prenatalne narażenie na pestycydy związane było ze zwiększonym BMI u potomstwa [33]. Pestycydy zwiększają ekspresję genów regulujących adipogenezę, zwiększają różnicowanie adipocytów z preadipocytów i adipogenicznych komórek macierzystych.

Badania dotyczące *tributylocyny (TBT)*, stosowanej jako środek grzybobójczy, wykazały, że prenatalna ekspozycja na TBT powoduje zwiększenie akumulacji lipidów, zwiększenie masy tkanki tłuszczowej, zmniejszenia masy mięśniowej, która utrzymuje się w wieku dorosłym i utrzymuje się w następnych pokoleniach [8]. Wykazano także, że TBT zakumulowany w łożysku ma związek z tendencją do większego przyrostu masy ciała niemowląt w pierwszych trzech miesiącach życia [24].

Wpływ ekspozycji prenatalnej na zwiększoną masę urodzeniową [18], a także na rozwój otyłości w okresie noworodkowym, który może utrzymywać

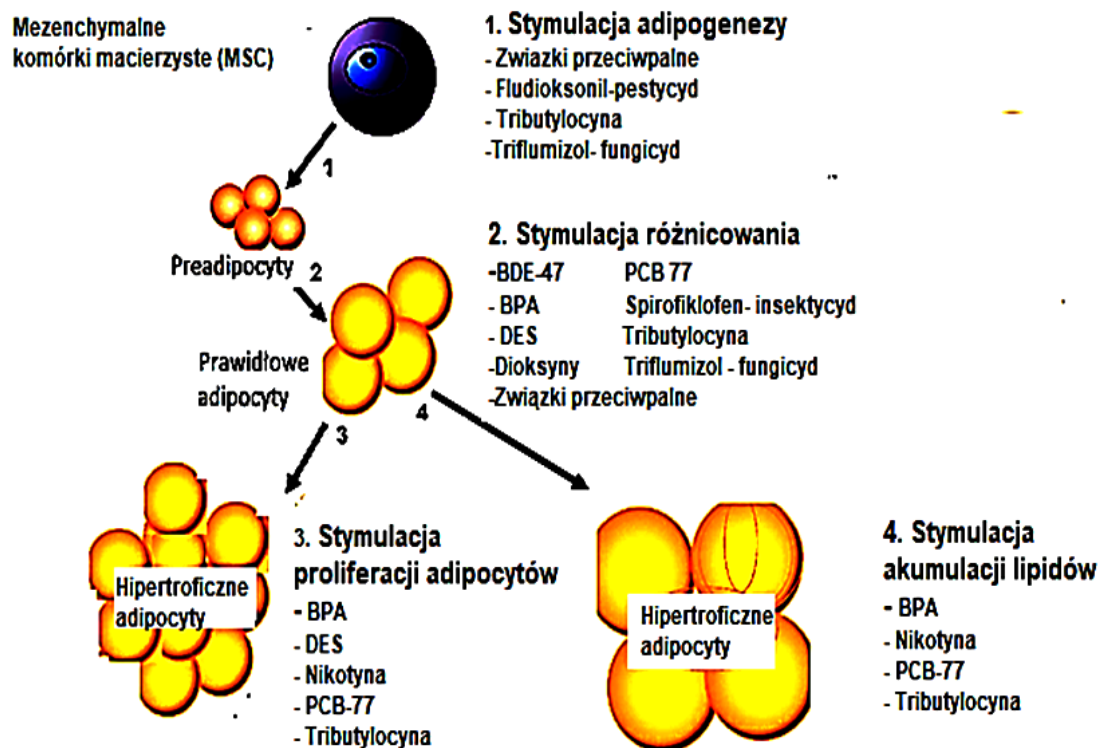
się do dzieciństwa [30], wykazano także w przypadku narażenia na polichlorowane *dwufenyle (PCB)* [31] i *bisfenol A (BPA)* [16]. Wykazano ponadto pozytywną korelację pomiędzy stężeniem BPA w moczu ciężarnych kobiet pod koniec ciąży a poziomem leptyny u synów, podczas gdy stężenie BPA w moczu ciężarnych kobiet we wczesnej ciąży korelowało z poziomem adiponektyny (której stężenie jest ściśle związane z otyłością) u córek.

Wpływ na różnicowanie adipocytów przez stymulację ekspresji genów zaangażowanych w adipogenezę i akumulację lipidów wykazano w przypadku narażenia na *polibromowane etery dwufenolowe (PBDE)* [16, 29]. Ponadto wykazano, że narażenie na PBDE jest skorelowane z otyłością i zespołem metabolicznym [5]. Prenatalna ekspozycja na PBDE sprzyja rozwojowi otyłości, indukowanej w życiu dorosłym dietą wysokotłuszczową, stłuszczeniu wątroby i zaburzeniom metabolizmu u potomstwa myszy [33, 34]. Badanie kohordowe wykazały, że poziom PBDE w mleku matki był odwrotnie proporcjonalny do masy urodzeniowej, 10-krotny wzrost PBDE w surowicy matek korelował z niższym wynikiem BMI dzieci w wieku 2–8 lat, zmniejszonym obwodem talii i zmniejszoną ilością tkanki tłuszczowej po 8 latach [32].

Zależne od płci oraz czasu ekspozycji działanie wykazano także w przypadku narażenia na *ftalany*. Narażenie na działanie ftalanów wiąże się ze zmniejszonymi wskaźnikami BMI u chłopców, ale zwiększonymi wskaźnikami BMI u dziewcząt [30].

Interesujące badania Bolton i wsp. [2] wykazały, że tendencja do otyłości w życiu dorosłym jest skorelowana z rozwojową ekspozycją na *wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA)*. Dane dotyczące związku otyłości dziecięcej z narażeniem matek na otaczające zanieczyszczenie powietrza przeprowadzone przez Rundle i wsp. [25] wykazały, że dzieci urodzone przez matki o wysokiej ekspozycji na WWA w czasie ciąży miały większą masę ciała zarówno w wieku 5–7 lat, jak i tendencje do otyłości w życiu dorosłym.

Geiger i wsp. [6] wykazali, że wysokie prenatalne poziomy *związków perfluoroalkilowych (PFAS)*, wyjątkowo odpornych na degradację chemiczną i biologiczną, są związane ze zwiększonym całkowitym poziomem cholesterolu w surowicy, lipoprotein o niskiej gęstości i poziomem trójglicerydów u dzieci, a także zwiększonym obwodem talii u dzieci w wieku 8 lat [3]. Ponadto wykazano, że PFAS zwiększają akumulację lipidów, promują insulinooporność i indukują różnicowanie adipocytów, co prowadzi do otyłości [6].



Ryc. 2. Miejsce działania czynników zaburzających metabolizm.

Modyfikacja aktywacji receptorów czynników jądrowych (receptor retinoidu X [RXR], receptor aktywowany przez proliferatory peroksydomów gamma [PPAR γ])

Receptor aktywowany przez proliferatory peroksydomów gamma [PPAR], kluczowy regulator adipogenezy, jest dobrze przebadanym czynnikiem równowagi masy ciała. PPAR γ wpływa na losy macierzystych komórek multipotencjalnych podczas adipogenezy, promując zwiększone ryzyko otyłości u zwierząt i ludzi [15].

Przypuszcza się, że wiele z obecnie zidentyfikowanych obesogenów, w szczególności *tributyllocyna* (TBT), może zwiększać otyłość poprzez oddziaływanie na PPAR γ . TBT, stosowana jako środek grzybobójczy, jest antagonistą receptora kwasu retinowego X (RXR) i agonistą PPAR. TBT i trifenylocyna wpływają na różnicowanie adipocytów [11]. *Ftalany* [14], *parabeny* [12] i *bisfenol A* [22] stymulują adipogenezę. Wykazano także, że polichlorowane dwufenyle zwiększają różnicowanie adipocytów, promują ekspresję prozapalnych cytokin i zwiększają ekspresję receptora aktywowanego przez proliferator peroksydomu, kluczowego promotora w regulacji homeostazy energii komórkowej.

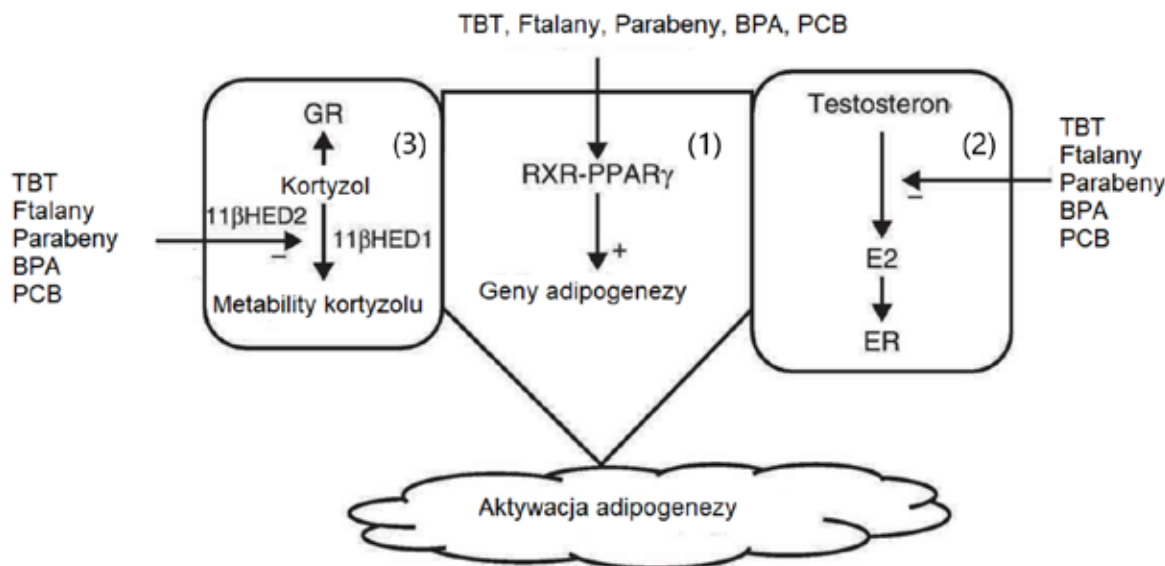
Wpływ na funkcjonowanie układu hormonalnego (wpływ estrogenów, androgenów i hormonów tarczycy)

Oprócz wiązania z proliferatorami peroksydomów gamma (PPAR), niektóre ED promują angiogenezę poprzez aktywację receptorów hormonów steroidowych (ER) czy receptora glukokortykoidowego (GR). Estradiol, oprócz działania jako hormon produkowany przez gonady, bierze również udział w regulacji metabolizmu poprzez modulację spożycia pokarmu, masy ciała, równowagi glukoza/insulina, dystrybucji tłuszczu w organizmie, lipogenezy i lipolizy oraz zużycia energii. Ostatnie dane pokazują, że leptyna i estradiol wykorzystują wspólny szlak do regulacji metabolizmu energetycznego w neuronach proopiomelanokortyny (POMC) [4]. Wiązanie ED z receptorem glukokortykoidowym (GR) ujawniło potencjalnie nowy szlak modyfikacji metabolizmu energetycznego przez ED.

Wykazano, że *pestycydy* aktywując GR sprzyjają różnicowaniu preadipocytów *in vitro* [26, 27]. Biorąc pod uwagę podobieństwo w strukturze molekularnej między pestycydami chloroorganicznymi a hormonami tarczycy, postulowano, że mogą promować otyłość poprzez zakłócenie homeostazy tarczycy [35]. Zarówno poziom hormonu tyreotropowego w surowicy, jak i poziom trójiodotyroniny, są zwykle podwyższone u osób otyłych w porównaniu z osobami

szczupłymi w efekcie tym prawdopodobnie przynajmniej częściowo pośredniczy leptyna [23]. Wiadomo również, że *ftalany* sprzyjają przyrostowi masy ciała u dzieci poprzez wpływ na sekrecję hormonów tarczycy. Jedno z ostatnich badań wykazało, że może istnieć korelacja między obniżeniem poziomu hormonów tarczycy a ekspozycją na *ftalany* we wczesnym okresie życia [13, 20].

F1), powiązane z innymi chorobami metabolicznymi. Skinner i wsp. [29] zidentyfikowali również regiony metylacji DNA w genach zaangażowanych w otyłość u szczurów narażonych na działanie pestycydów chloroorganicznych. Obserwowane patologie międzypokoleniowe obejmują chorobę prostaty, otyłość, chorobę nerek, chorobę jajników i nieprawidłowości ciąży. Analiza epigenetyczna plemników pokolenia



Ryc. 3. Mechanizm działania obesogenów poprzez: (1) aktywację receptorów jądrowych: receptor retinoidu X [RXR] i receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów gamma [PPAR γ], (2) wpływ na konwersję testosteronu do estrogenów i aktywację receptorów hormonów steroidowych (ER), (3) hamowanie dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej enzymu odpowiedzialnego za metabolizm kortyzolu. Wszystkie te mechanizmy prowadzą do zwiększenia adipogenezy. TBT - tributylcylna, BPA - bifenyl A, PCB - polichlorowane dwufenyle.

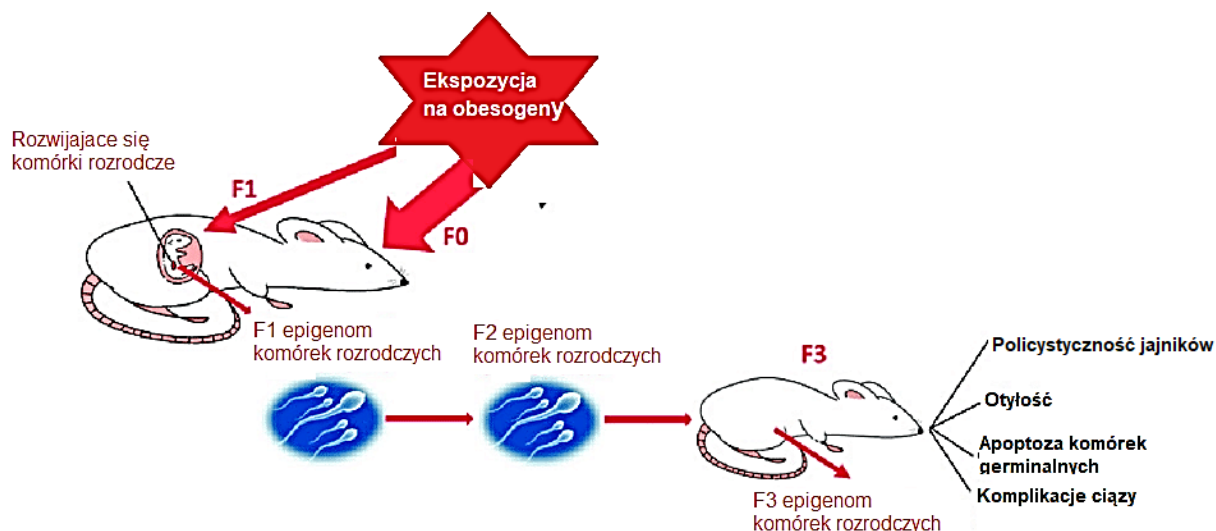
Modyfikacja markerów epigenetycznych (efekty międzypokoleniowe)

Istnieje coraz większa zgoda co do tego, że ekspozycje środowiskowe przodków na substancje toksyczne, nieprawidłowe odżywianie lub stres, mogą sprzyjać epigenetycznemu dziedziczeniu transgeneracyjnemu choroby i zmienności fenotypowej [21]. Badania dotyczące narażenia na mieszaninę pochodnych tworzyw sztucznych stosowanych w środkach spożywczych i przemysłowych wykazały, że mieszanina ta promuje epigenetyczne międzypokoleniowe dziedziczenie otyłości u szczurów w wieku dorosłym [19]. W badaniu tym scharakteryzowano fenotypy F1 i F3, z bezpośrednią ekspozycją płodu i komórek somatycznych na ED w pokoleniu F1. Fenotyp otyłości zaobserwowano u jednorocznych samic szczurów F3, podczas gdy samice F1 miały normalną wagę ciała [19]. Ta sama grupa badaczy w innych badaniach wykazała międzypokoleniowe działanie pestycydów chloroorganicznych u szczurów i występowanie fenotypu otyłości w F3 (ale nie

F1, F2 i F3 pozwoliła zidentyfikować zróżnicowane regiony metylacji DNA (DMR). Sugeruje się, że ED mogą indukować międzypokoleniowe dziedziczenie chorób i epimutacje plemników. Badania epidemiologiczne na ludziach również wskazują na związek między narażeniem na ED a otyłością i/lub cukrzycą. Istnieją badania prospektywne potwierdzające poważny związek między chlorowanymi trwałymi zanieczyszczeniami organicznymi a cukrzycą. Jednak w odniesieniu do innych ED związek przyczynowy opiera się na razie tylko na danych dotyczących zwierząt, ponieważ większość badań epidemiologicznych ma charakter przekrojowy, a dieta ludzi jest ważnym czynnikiem zakłócającym [28].

Wniosek

Istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających niekorzystne działanie obesogenów i substancji zaburzających metabolizm, skutkujące rozwojem otyłości. Badania epidemiologiczne i przedkliniczne wskazują, że narażenie na obesogeny w okresie



Ryc. 4. Schemat przedstawiający wpływ obesogenów na międzypokoleniowe dziedziczenie epigenetyczne.

życia wewnątrzmacicznego i noworodkowego zakłóca prawidłowy przyrost masy ciała w życiu dorosłym. Niektóre z tych efektów są wynikiem zmian epigenetycznych. Pomimo że bezpośrednie związki przyczynowo skutkowe między narażeniem na ED i epidemią otyłości nie zostały ustalone, wskazywanie możliwości takiego działania przynosi potencjalną korzyść. Ta „zasada ostrożności” jest rozsądną strate-

gią ochrony zdrowia publicznego w oczekiwaniu na oficjalny zakaz lub ograniczenie stosowania określonych chemikaliów. Uzasadnione są wzmożone wysiłki rządów i innych zainteresowanych stron mające na celu opracowanie skutecznej polityki zdrowotnej i rozpowszechnianie programów edukacji zdrowotnej, podniesienia świadomości społecznej w celu ochrony młodzieży przed szkodliwymi skutkami ED.

Bibliografia:

1. Baillie-Hamilton P.F. (2002). Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med* 8: 185-192.
2. Bolton J.L., Auten R.L., Bilbo S.D. (2014). Prenatal air pollution exposure induces sexually dimorphic fetal programming of metabolic and neuroinflammatory outcomes in adult offspring. *Brain Behav Immun* 37: 30-44.
3. Braun J.M., Chen A., Romano M.E., Calafat A.M., Webster G.M., Yolton K., Lanphear B.P. (2016). Prenatal perfluoroalkyl substance exposure and child adiposity at 8 years of age: The HOME study. *Obesity (Silver Spring)* 24: 231-237.
4. Clegg D.J. (2012). Minireview: the year in review of estrogen regulation of metabolism, *Mol Endocrinol* 26: 1957-1960.
5. Erkin-Cakmak A., Harley K.G., Chevrier J., Bradman A., Kogut K., Huen K., Eskenazi B. (2015). In utero and childhood polybrominated diphenyl ether exposures and body mass at age 7 years: the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect* 123: 636-642.
6. Geiger S.D., Xiao J., Ducatman A., Frisbee S., Innes K., Shankar A. (2014). The association between PFOA, PFOS, and serum lipid levels in adolescents. *Chemosphere* 98: 78-83.
7. Grün F., Blumberg B. (2006). Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology* 147: S50-55.
8. Grün F., Watanabe H., Zamanian Z., Maeda L., Arima K., Cubacha R., Gardiner R.M., Kanno J., Iguichi T., Blumberg B. (2006). Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol Endocrinol* 20: 2141-2155.

9. Grün F., Blumberg B. (2007). Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev Endocr Metab Disord* 8: 161-171.
 10. Heindel J.J., Balbus J., Birnbaum L., Brune-Drisse M.N., Grandjean Ph., Gray K., Landrigan Ph, J., Sly P. D., Suk W., Slechta, D.C., Thompson C., Hanson M. (2015). Developmental Origins of Health and Disease: *Integr Environ Influen Endocrinol* 156: 3416-3421.
 11. Hiromori Y., Nishikawa J., Yoshida I., Nagase H., Nakani-shi T. (2009) Structure-dependent activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma by organotin compounds. *Chem Biol Interact* 180: 238–244.
 12. Hu P., Chen X., Whitener R.J., Boder E.T., Jones J.O., Porollo A., Chen J., Zhao I. (2013). Effects of parabens on adipocyte differentiation. *Toxicol Sci* 131: 56–70.
 13. Huang H.B., Pan W.H., Chang J.W., Chiang H.C., Guo Y.L., Jaakkola J.J., Huang P.C. (2017). Does exposure to phthalates influence thyroid function and growth hormone homeostasis? The Taiwan Environmental Survey for Toxicants (TEST). *Environ Res* 153: 63-72.
 14. Hurst C.H., Waxman D.J. (2003). Activation of PPAR α and PPAR γ environmental phthalate monoesters. *ToxicolSci* 74: 297–308.
 15. Janesick A, Blumberg B. (2011) Minireview: PPAR γ as the target of obesogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 127: 4-8.
 16. Kamstra J.H., Hruba E., Blumberg B., Janesick A., Mandrup S., Hamers T., Legler J. (2014). Transcriptional and epigenetic mechanisms underlying enhanced in vitro adipocyte differentiation by the brominated flame retardant BDE-47. *Environ Sci Technol* 48: 4110-4119.
 17. Kershaw E.E., Flier J.S. (2004) Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 89: 2548-2556.
 18. Lignell S., Aune M., Darnerud P.O., Hanberg A., Larsson S.C., Glynn A. (2013). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) may influence birth weight among infants in a Swedish cohort with background exposure: a cross-sectional study. *Environ Health* 31: 12- 44.
 19. Manikkam M., Tracey R., Guerrero-Bosagna C., Skinner M.K. (2013). Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One.* 8: e55387.
 20. Morgenstern R., Whyatt R.M., Insel B.J., Calafat A.M., Liu X., Rauh V.A., Herbstman J., Bradwin G., Factor-Litvak P. (2017). Phthalates and thyroid function in preschool age children: Sex specific associations. *Environ Int* 106: 11-18.
 21. Nilsson E.E., Skinner M.K. (2015) Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease susceptibility. *Transl Res*, 165: P12-17.
 22. Pereira-Fernandes A., Demaegdt H., Vandermeiren K., Hectors T.L., Jorens P.G., Blust R., Vanparys C. (2013). Evaluation of a screening system for obesogenic compounds: screening of endocrine disrupting compounds and evaluation of the PPAR dependency of the effect. *PLoS One.* 14: e77481.
 23. Pearce E.N. (2012). Thyroid hormone and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 19: 408-413.
 24. Rantakokko P., Main K.M., Wohlfart-Veje C., Kiviranta H., Airaksinen R., Vartiainen T., Skakkebaek N.E., Toppari J., Virtanen H.E. (2014). Association of placenta organotin concentrations with growth and ponderal index in 110 newborn boys from Finland during the first 18 months of life: a cohort study. *Environ Health* 13: 45.
 25. Rundle A., Hoepner L., Hassoun A., Oberfield S., Freyer G., Holmes D., Reyes M., Quinn J., Camann D., Perera F., Whyatt R. (2012). Association of childhood obesity with maternal exposure to ambient air polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy. *Am J Epidemiol* 175: 1163-1172.
 26. Sargis R.M., Johnson D.N., Choudhury R.A., Brady M.J.. (2010). Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3–L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity (Silver Spring)*. 18: 1283–1288.
 27. Sharpe R.M., Drake A.J.. (2013) Obesogens and obesity—an alternative view? *Obesity (Silver Spring)*. 21: 1081–1083.
-

28. Skinner M.K., Manikkam M., Tracey R., Guerrero-Bosagna C., Haque M., Nilsson E.E. (2013). Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC Med.* 11: 228.
29. Tung E.W., Boudreau A., Wade M.G., Atlas E. (2014). Induction of adipocyte differentiation by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in 3T3-L1 cells. *PLoS One* 9: e94583.
30. Valvi D., Casas M., Romaguera D., Monfort N., Ventura R., Martinez D., Sunyer J., Vrijheid M. (2015). Prenatal Phthalate Exposure and Childhood Growth and Blood Pressure: Evidence from the Spanish IN-MA-Sabadell Birth Cohort Study. *Environ Health Perspect* 123: 1022-1029.
31. Wang D., Yan J., Teng M., Yan S., Zhou Z., Zhu W., Wang D., Yan J., TeM., Yan S. (2018). In utero and lactational exposure to BDE-47 promotes development in mouse offspring fed a high-fat diet: impaired lipid metabolism intestinal dysbiosis. *Arch Toxicol* 92: 1847–1860.
32. Warner M., Wesselink A., Harley K.G., Bradman A., Kogut K., Eskenazi B. (2014). Prenatal exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane and obesity at 9 years of age in the CHAMACOS study cohort. *Am J Epidemiol* 179: 1312–1322.
33. Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B., Heindel J.J., Jacobs Jr D. R. , Lee D.H., Shioda T., Soto A.M., vom Saal F.S., Welshons W.V., Zoeller T.R., Myers J.P. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 33: 378-374
34. Vuong A.M., Braun J.M., Sjödin A., Webster G.M., Yolton K., Lanphear B.P., Chen A. (2016). Prenatal Polybrominated Diphenyl Ether Exposure and Body Mass Index in Children Up To 8 Years of Age. *Environ Health Perspect* 124: 1891-1897.
35. Ye H., Ha M., Yang M., Yue P., Xie Z., Liu C. (2011). p,p'-DDE disturbs the homeostasis of thyroid hormones via thyroid hormone receptors, transthyretin, and hepatic enzymes. *Horm Metab Res* 43: 391-396.