

Камилов Х.П.¹, Тайлакова Д.И.², Никольская И.А.³.

ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ И ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ГИСТОГЕНЕЗ ЗУБОВ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

¹Ташкентский Государственный стоматологический институт, 100047, г. Ташкент, Республика Узбекистан;

²Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сина², 200100, г. Бухара, Республика Узбекистан;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 117997, г. Москва

♦ Актуальность исследования. Экспериментально выявлено, что загрязнение окружающей среды пестицидами, двуокисью серы и азота нарушает процессы тканевой дифференцировки зубных зачатков и окостенения челюстных костей плода. Следствием этого являются запоздалое прорезывание, аномальное развитие зубов и костей челюсти в постэмбриональном периоде. Целью работы явилось выявление особенностей эмбрионального и постнатального развития крыс в целом, а также эмбрионального и постнатального развития их зубочелюстной системы в условиях внутриутробного воздействия некоторыми загрязняющими окружающую среду химикатами. Материалы и методы. В качестве химикатов, загрязняющих окружающую среду, были избраны широко используемые пестициды гексахлоран и фозалон, а также двуокись серы и двуокись азота, являющиеся основными компонентами вредных выбросов нефтеперерабатывающих заводов. Опыты проведены на нерожавших половозрелых белых крысах-самках с массой тела 170-180 г. В течение 2 недель до начала опытов у всех крыс проводили оценку состояния эстрального цикла, и при отсутствии каких-либо отклонений животные были отобраны для экспериментов. Результаты исследований. Установлено, что пренатальное воздействие токсических веществ (пестицидов, диоксида серы и азота) приводит к нарушению развития плода и постнатального потомства, что в максимальной степени проявляется в комбинированной токсичности пестицидов и диоксидов. Было также выявлено, что комбинированная внутриутробная интоксикация существенно влияет на дифференцировку зубной ткани и челюстные кости плода, что приводит к отсроченному прорезыванию и аномальному развитию зубов в послеродовом периоде.

Ключевые слова: зубы; эмбриональный и постнатальный гистогенез; загрязнение окружающей среды.

Для цитирования: Камилов Х.П., Тайлакова Д.И., Никольская И.А. Эмбриональный и постнатальный гистогенез зубов у крыс в условиях загрязнения окружающей среды. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(4): 230-233.

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-4-230-233>

Для корреспонденции: Никольская Ирина Андреевна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», 117997, Москва, E-mail: doknikolskaya@gmail.com

Kamilov Kh.P.¹, Taylakova D.I.², Nikolskaya I.A.³

EMBRYONAL AND POSTNATAL HISTOGENESIS OF TEETH IN RATS UNDER CONDITIONS OF THE ENVIRONMENT

¹Tashkent State Dental Institute, 100047, Tashkent, Republic of Uzbekistan;

²Abu Ali Ibn Sino Bukhara State Medical Institute, 200100, Bukhara, Republic of Uzbekistan;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

♦ Experimentally have been revealed that environmental contamination by pesticides, dioxides of sulphur and nitrogen disorders the processes of tissue differentiation of teeth and ossifications of jaw bones in embryos. The results of this are tardy teething and anomalous development of the teeth and jaw bones in postembryonic periods. Goal of the work was to identify the features of embryonic development of rats as a whole, as well as embryonic and postnatal development of their dentoalveolar system under conditions of intrauterine exposure to some chemicals polluting the environment. Material and methods. Pesticides, hexachlorane and fosalone, as well as sulfur dioxide and nitrogen dioxide, which are the main components of harmful emissions from oil refineries, have been selected as polluting chemicals. The experiments were performed on non-matured mature white female rats with a body weight of 170-180 g. Results. It is found that prenatal exposure of toxic substances (pesticides, sulfur and nitrogen dioxides) leads to impaired fetal and postnatal development of offspring, which are shown to the maximum extent in combined toxicity of pesticides and dioxides. It was also revealed that combined intrauterine intoxication substantially interferes with the tooth tissue differentiation and jaw bones of the fetus, resulting in the delayed eruption and abnormal development of the teeth in the postnatal period.

Keywords: teeth; embryonic and postnatal histogenesis; environmental contamination.

For citation: Kamilov Kh.P., Taylakova D.I., Nikolskaya I.A. Embryonal and postnatal histogenesis of teeth in rats under conditions of the environment. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 25(4): 230-233. (in Russ) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-4-230-233>

For correspondence: Irina A. Nikolskaya, candidate of medical sciences, docent of the department of therapeutic dentistry "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University", 117997, Moscow, Russian Federation, E-mail: doknikolskaya@gmail.com

Information about authors:

Kamilov Kh. P., <https://orcid.org/0000-0002-7051-8978>

Taylakova D. I., <https://orcid.org/0000-0001-6412-4748>

Nikolskaya I. A., <https://orcid.org/0000-0001-8042-2884>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.09.19

Accepted 26.09.19

Актуальность проблемы

Загрязнение окружающей среды вредными веществами, главным образом пестицидами и промышлен-

ными выбросами, может привести к нарушению экологического равновесия и возникновению реальной опасности для здоровья населения. Организм наиболее

уязвим к влиянию различных вредных факторов окружающей среды во внутриутробном и раннем постнатальном периодах жизни, когда идёт процесс становления практически всех органов и систем [1, 2]. Установлено, что в наиболее загрязнённых регионах частота заболеваний дыхательной, пищеварительной и нервной систем, нарушений в физическом и интеллектуальном развитии вероятности врождённых пороков развития у детей значительно превышает показатели экологически относительно благополучных регионов [3, 4]. Органы и ткани ротовой полости одними из первых вступают в контакт с неблагоприятными экологическими факторами и поэтому самые ранние изменения в организме могут локализоваться именно в зубочелюстной системе детей [5–8]. К сожалению, до настоящего времени недостаточно исследовано влияние изолированного и комбинированного воздействия на организм пестицидов и промышленных химических выбросов (диоксидов серы, азота, аммиака и др.) на эмбриональное и постэмбриональное развитие организма в целом, и зубочелюстной системы, в частности [9–12].

Цель работы – выявление особенностей эмбрионального развития крыс в целом, а также эмбрионального и постнатального развития их зубочелюстной системы в условиях внутриутробного воздействия некоторыми загрязняющими окружающую среду химикатами.

Материал и методы

В качестве химикатов, загрязняющих окружающую среду, были избраны широко используемые пестициды гексахлоран и фозалон, а также двуокись серы и двуокись азота, являющиеся основными компонентами вредных выбросов нефтеперерабатывающих заводов. Опыты проведены на нерожавших половозрелых белых крысах-самках с массой тела 170–180 г. В течение 2 недель до начала опытов у всех крыс проводили оценку состояния эстрального цикла, и при отсутствии каких-либо отклонений животные были отобраны для экспериментов. В зависимости от характера и способа воздействия токсических веществ на организм все животные были разделены на 3 группы по 20 самок в каждой из них. I группа животных, которая не подвергалась токсическому воздействию, служила в качестве контроля. II группе самок в течение всей беременности внутрижелудочным способом вводили комбинацию пестицидов гексахлорана и фозалона. III группа животных, наряду с получением указанной комбинации пестицидов, подвергалась воздействию двуокиси серы и двуокиси азота через вдыхаемый воздух. Дозу и концентрацию вводимых веществ подбирали таким образом, чтобы они были близки к реальным условиям загрязнения окружающей среды в изучаемых нами промышленных и сельскохозяйственных зонах региона. При этом наиболее оптимальная доза гексахлорана равнялась 0,08 мг/кг, фозалона – 0,008 мг/кг, концентрация двуокиси серы – 0,12 мг/м³, двуокиси азота – 0,08 мг/м³. Отравление самок начинали с первого дня беременности, наступление которой устанавливали по наличию сперматозоидов во влагалищных мазках. Для гистологического изучения развивающихся зубных зачатков по 10 самок из каждой группы забивали незадолго до родов, на 20-й день беременности, путем декапитации под легким эфирным наркозом. Выделяли кусочки челюстного отдела черепа плода (у 4–5 плодов от 5–6 самок) и фиксировали в 10% нейтральном формалине. После обезвоживания

кусочки заливали в парафин, готовили срезы толщиной 7–10 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Для получения достаточно полной информации об эмбриотоксическом и тератогенном действии изучаемых веществ, определяли число живых плодов на одну крысу, вычисляли общую внутриутробную смертность (в %), массу тела (в г) и кранио-каудальный размер плодов (в мм). Кроме того, выявляли частоту встречаемости внешних аномалий, аномалий внутренних органов, скелета и зубочелюстной системы плода. Оставшихся самок (по 10 в каждой группе) оставляли до завершения естественных родов с целью изучения особенностей динамики постнатального развития потомства в условиях комбинированного внутриутробного действия токсических факторов окружающей среды. На 1, 7, 14, 30 и 60 день после рождения у потомства (у 5–6 крысят от 6–8 самок) измеряли массу и длину тела, а также отмечали сроки прорезывания зубов, отлипания ушных раковин, открывания глаз и появления волосяного покрова. Все полученные цифровые данные статистически обработаны с использованием пакета программ Microsoft Excel с вычислением критерия Стьюдента. Достоверными считались различия, удовлетворяющие $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение эмбрионального материала показало, что наиболее неблагоприятное, опосредованное через организм беременной самки действие на внутриутробное развитие плодов оказывает комбинация пестицидов в сочетании с двуокисями серы и азота. В III группе животных общая внутриутробная смертность была наиболее высокой и составляла $21,3 \pm 2,5\%$ при контроле $15,2 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$). Соответственно этому, число живорожденных плодов на 1 самку в данной группе было значительно меньше контрольного уровня и составляло $8,2 \pm 0,8$ при контроле $11,4 \pm 1,3$ ($p < 0,05$). Также было обнаружено, что у плодов, полученных от самок III группы, средняя масса тела была достоверно низкой и составляла $2,01 \pm 0,2$ г против контроля $2,96 \pm 0,3$ г ($p < 0,01$). Аналогичным образом у плодов данной группы выявлено достоверное уменьшение среднекранио-каудального размера по сравнению с контрольной группой (до $27,2 \pm 0,2$ мм при контроле $29,8 \pm 0,4$ мм, $p < 0,01$). И наконец, только в данной группе до 3,9 % плодов наблюдались внешние аномалии развития (короткий хвост, подкожные геморрагии) и аномалии внутренних органов (микроргангия, задержка окостенения костей). Аномалии развития практически отсутствовали у потомства от самок II группы, подвергнутых воздействию только лишь пестицидов. У плодов данной группы отмечалось лишь небольшое уменьшение массы тела и размеров плода, а также незначительное повышение внутриутробной смертности. Однако, все эти показатели оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Таким образом, комбинированное внутриутробное воздействие пестицидов в сочетании с двуокисями серы и азота приводит к существенным нарушениям эмбрионального развития потомства экспериментальных животных.

Внутриутробное воздействие экотоксическими факторами способствовало также и некоторым нарушениям процесса постнатального онтогенеза потомства, степень которых зависела от способа воздействия. Во II группе крысят, рожденных от самок с интоксикацией только пестицидами, в течение первого месяца отмечалось уме-

ренное, но недостоверное, отставание в росте длины тела по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем, масса тела крысят оставалась достоверно низкой, с самого начала опытов вплоть до 30 суток. Лишь на 60 сутки эти крысята начали прибавлять в весе. Гипотрофия крысят сопровождалась замедлением роста волосяного покрова тела и отставанием сроков появления других признаков постнатального роста. У крысят данной группы отлеплялись ушные раковины и открывались глаза на 1-2 суток позднее, чем у животных контрольной группы.

Наиболее выраженные изменения в постнатальном периоде развития наблюдались в III группе крысят, рожденных от самок с сочетанной интоксикацией в период беременности пестицидами и диоксидами. Так, показатели массы и длины тела у этих крысят оставались достоверно низкими по сравнению с контролем на протяжении всего эксперимента. Аналогичным образом отмечено выраженное запоздалое появление признаков постнатального роста у этих крысят. Ушные раковины отлеплялись на 3-4 суток позже контроля, открывание глаз и рост волосяного покрова также происходило с запозданием на 2-3 суток по сравнению с контролем.

Таким образом, воздействие токсических факторов окружающей среды на материнский организм в период беременности приводит к развитию целого ряда общих нарушений процесса эмбрионального и постэмбрионального роста и становления организма. При интоксикации только лишь пестицидами они относительно умеренно выражены, степень их выраженности существенно возрастает при сочетании пестицидов с диоксидами серы и азота. Эта закономерность в полной мере относится и к эмбриональному и постэмбриональному гистогенезу зубочелюстной системы. У крысят II группы, подвергнутых внутриутробному воздействию только лишь пестицидов, обнаружены умеренные морфологические изменения формирующихся зубных зачатков. В большинстве зачатков определялись дифференцированные энамелобласты и одонтобласты. Явления деструкции энамелобластов и вакуолизации цитоплазмы одонтобластов выявлялись редко. В отдельных случаях обнаружены микроциркуляторные нарушения в формирующейся пульпе зуба в виде капиллярного и венозного стаза крови. Нередко обнаружено истончение и слабая минерализация формирующихся костных трабекул челюстных костей, что, вероятно, обусловлено недостаточной дифференцированностью и деструктивными изменениями остеобластов. Тем не менее, указанных изменений эмбрионального гистогенеза зубных зачатков оказалось достаточным для замедления темпов прорезывания зубов. У крысят II группы прорезывание резцов происходило только на 10-12 сутки, тогда как у контрольных животных этот процесс наблюдался уже на 8-9 сутки после рождения.

Наиболее выраженные нарушения гистогенеза зубочелюстной системы в целом наблюдались в III группе животных, подвергнутых сочетанному внутриутробному воздействию пестицидов с диоксидами. Гистологическое изучение зубочелюстных тканей плодов данной группы обнаружило еще более существенное замедление процессов дифференцировки зубных зачатков, чем во II группе. Часто обнаруживались зачатки, содержащие недостаточно сформированный эмалевый орган. Нередко встречались эмалевые органы мелких размеров, с выраженными деформациями и ассиметричными краями. Пульпа эмалевого органа часто была представ-

лена узкой полоской тесно расположенных звездчатых клеток. В наружном слое эмалевого органа эпителиальные клетки в некоторых участках подвергались деструктивным изменениям и лизису с образованием крупных вакуолей. Внутренние клетки эмалевого органа характеризовались низкой степенью дифференциации, отмечалось неравномерное появление характерных для энамелобластов признаков. Слой энамелобластов состоял из клеток с различным уровнем дифференциации. Довольно часто обнаруживались энамелобласты с различными нарушениями процесса «инверсии», то есть, перемещения ядра с базального на апикальный полюс клетки. Число таких клеток с замедлением процесса смены «полярности» клеток варьировало в различных зубных органах, что указывало на асинхронность дифференцировки энамелобластов и образования эмали. В большинстве зубных зачатков прослеживался тонкий, плохо различимый слой органической основы эмали с неровными контурами. Часто наблюдались признаки деструкции и вакуолизации цитоплазмы энамелобластов. Одновременно с изменениями процесса формирования эмали, в данной группе животных обнаружены признаки нарушения гистогенеза и других тканей зубных зачатков. На верхушках зубных сосочков, среди слоя преодонтобластов и одонтобластов, нередко наблюдались деструктивно измененные и вакуолизованные клетки. На фоне этого в некоторых участках, в связи с нарушением дифференцировки энамелобластов и одонтобластов, линия органической матрицы эмали была представлена бесформенной слабо эозинофильной субстанцией с нечеткими границами. В результате деструктивных изменений одонтобластов отмечалось асинхронное отложение органической матрицы преддентина с образованием пустот в нем. Такие пустоты сохранялись и в минерализованных участках дентина. Определенные изменения обнаружены и в центральной части зубного сосочка, составляющей основу будущей пульпы зуба и ее микроциркуляторного русла. Пульпа была представлена малодифференцированными клетками с овальными и полигональными ядрами, среди которых располагались кровеносные сосуды. Обращало на себя внимание значительно более высокая частота обнаружения дилатации венозных сосудов и стаза крови в капиллярах у плодов данной группы по сравнению с I и II группами. На наш взгляд, такая высокая степень изменений микроциркуляторного русла зубного зачатка и является одним из факторов, способствующих развитию более выраженных нарушений гистогенеза эмали и дентина в этой группе животных. Кроме отмеченных изменений, у этих плодов выявлено значительное замедление темпов формирования костных трабекул челюстей. Окружающая зачаток ткань в большинстве случаев была представлена полосками гиалинового хряща, со слабыми признаками окостенения и минерализации. Все это в целом оказало более выраженное отрицательное влияние на сроки прорезывания зубов в постнатальном периоде. У крысят III группы прорезывание резцов наблюдалось только лишь на 13-15 сутки после рождения (во II группе на 10-12, в контроле – на 8-9 сутки). Следует также отметить, что у большинства крысят коронковая часть прорезавшихся резцов была истонченной. Нередко в коронке отмечалось появление нехарактерных для здоровых зубов множественных желтых пятен или серовато-матовых полосок. В отдельных случаях наблюдалось тесное и аномальное расположение резцов и жевательных зубов.

Таким образом, воздействие токсическими загрязнителями окружающей среды во время беременности оказывает неблагоприятное влияние как на развитие плода в целом, так и на эмбриональный и постнатальный гистогенез зубочелюстной системы.

Выводы

1. Внутриутробное воздействие экотоксическими факторами (пестициды и двуокиси серы и азота) приводит к нарушениям эмбрионального и постнатального развития потомства, которые проявляются в максимальной степени при сочетанной интоксикации пестицидами и диоксидами.

2. Сочетанная внутриутробная интоксикация существенно нарушает процессы тканевой дифференцировки зубных зачатков и окостенения челюстных костей плода, следствием которых являются запоздалое прорезывание и аномальное развитие зубов в постнатальном периоде.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chlapowska J., Opydo-Szymaczek J. Dietary and hygienic aspects of fluoride exposure in pregnant women. *Ann Acad Med Stetin*. 2004; 50(1 1): 19-22.
2. Козицын А.Н., Рудой Г.Н. Опыт и перспективы решения вопросов охраны здоровья рабочих и населения, проживающего на территориях размещения промышленных предприятий. *Медицина труда и промышленная экология*. 2007; 3: 5-8.
3. Alaluusua S., Kiviranta H., Leppäniemi A., Hölttä P., Lukinmaa P.L., Lope L. et al. Natal and neonatal teeth in relation to environmental toxicants. *Pediatr Res*. 2002; 52(5): 652-5.
4. Garot E., Couture-Veschambre C., Manton D., Beauval C., Rouas P. Analytical evidence of enamel hypomineralisation on permanent and primary molars amongst past populations. *Sci Rep*. 2017; 10(1). doi: 10.1038/s41598-017-01745-w.
5. Олесова В.Н., Хавкина Е.Ю., Солтарь В.И. Эффективность стоматологической диспансеризации и ежегодной санкции полости рта в организованных коллективах работников промышленных предприятий. *Российский стоматологический журнал*. 2008; 4: 46-8.
6. Кабулбеков А.А., Амрин К.Р. Влияние загрязнения воздуха на течение кариеса зубов. *Гигиена и санитария*. 1991; 4: 6-8.
7. Jedeon K., De la Dure-Molla M., Brookes S.J., Loiodice S., Marciano C., Kirkham J. et al. Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. *Am J Pathol*. 2013; 183(1):108-18.
8. Alaluusua S., Lukinmaa P.L. Developmental dental toxicity of dioxin and related compounds – a review. *Int Dent J*. 2006; 56(6): 323-31.
9. Hursthouse A., Kowalczyk G. Transport and dynamics of toxic pollutants in the natural environment and their effect on human health: research gaps and challenge. *Environ Geochem Health*. 2009; 31(2):165-87.

10. Romero A.N., Herlin M., Finnälä M., Korkalainen M., Håkansson H., Viluksela M., Sholts SB. Skeletal and dental effects on rats following in utero/lactational exposure to the non-dioxin-like polychlorinated biphenyl PCB 180. *PLoS One*. 2017; 12(9):185-241. doi: 10.1371
11. Rossignol D.A., Genuis S.J., Frye R.E. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2014; 4: 360. doi: 10.1038/tp.2014.4.
12. Wigle D.T., Arbuckle T.E., Turner M.C., Bérubé A., Yang Q., Liu S., Krewski D. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008; 11(5-6): 373-517.

REFERENCES

1. Chlapowska J., Opydo-Szymaczek J. Dietary and hygienic aspects of fluoride exposure in pregnant women. *Ann Acad Med Stetin*. 2004; 50(1 1): 19-22.
2. Kozitsyn A.N., Rudoy G.N. Experience and prospects of solving the issues of protecting the health of workers and the population living in the territories where industrial enterprises are located. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2007; 3: 5-8. (in Russian)
3. Alaluusua S., Kiviranta H., Leppäniemi A., Hölttä P., Lukinmaa P.L., Lope L. et al. Natal and neonatal teeth in relation to environmental toxicants. *Pediatr Res*. 2002; 52(5): 652-5.
4. Garot E., Couture-Veschambre C., Manton D., Beauval C., Rouas P. Analytical evidence of enamel hypomineralisation on permanent and primary molars amongst past populations. *Sci Rep*. 2017; 10(1). doi: 10.1038/s41598-017-01745-w.
5. Olesova V.N., Khavkina E.Yu., Soltar' V.I. The effectiveness of dental medical examination and annual sanction of oral cavity in organized teams of industrial enterprises. *Rossiyskiy stomatologicheskii Jurnal*. 2008; 4: 46-8. (in Russian)
6. Кабулбеков А.А., Амрин К.Р. The effect of air pollution on the course of dental caries. *Gigiena i sanitatiya*. 1991; 4: 6-8. (in Russian)
7. Jedeon K., De la Dure-Molla M., Brookes S.J., Loiodice S., Marciano C. et al. Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. *Am J Pathol*. 2013; 183(1): 108-18.
8. Alaluusua S., Lukinmaa P.L. Developmental dental toxicity of dioxin and related compounds – a review. *Int Dent J*. 2006; 56(6): 323-31.
9. Hursthouse A., Kowalczyk G. Transport and dynamics of toxic pollutants in the natural environment and their effect on human health: research gaps and challenge. *Environ Geochem Health*. 2009; 31(2): 165-87.
10. Romero A.N., Herlin M., Finnälä M., Korkalainen M., Håkansson H., Viluksela M., Sholts S.B. Skeletal and dental effects on rats following in utero/lactational exposure to the non-dioxin-like polychlorinated biphenyl PCB 180. *PLoS One*. 2017; 12 (9): 185-241. doi: 10.1371
11. Rossignol D.A., Genuis S.J., Frye R.E. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2014; 4: 360. doi: 10.1038/tp.2014.4.
12. Wigle D.T., Arbuckle T.E., Turner M.C., Bérubé A., Yang Q., Liu S., Krewski D. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008; 11(5-6): 373-517.