

УДК: 612.44:612.018:577.175.44

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.3.102

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ НИЗКОДОЗОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ДЕЛЬТАМЕТРИНА

Чигринский Е.А.^{1*} – к. биол. н., доц. кафедры биохимии, доцент (ORCID: 0000-0002-0844-4090), **Герунова Л.К.**² – д-р. вет. н, проф. кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства, проф. (ORCID: 0000-0003-0835-9352), **Герунов Т.В.**² – д-р. биол. н., заместитель директора по науке, доц. (ORCID: 0000-0002-5594-2666), **Шорин Н.В.**² – к. с.-х. н., доц. кафедры садоводства, лесного хозяйства и защиты растений, доц.

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»,

² ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина»

*chigrinski@list.ru

Ключевые слова: синтетические пиретроиды, дельтаметрин, щитовидная железа, тиреоидные гормоны, тиреотропный гормон.

Key words: synthetic pyrethroids, deltamethrin, thyroid gland, thyroid hormones, thyroid-stimulating hormone

Поступила: 27.04.2023

Принята к публикации: 11.09.2023

Опубликована онлайн: 29.09.2023



РЕФЕРАТ

Щитовидная железа весьма чувствительна к действию различных стресс-факторов, в том числе химических. При этом действие многих экотоксикантов на эндокринную систему животных не изучено. Остается открытым вопрос о влиянии цианосодержащих синтетических пиретроидов на синтез и секрецию тиреоидных гормонов при длительном низкодозовом воздействии. Цель данной работы – оценка морфофункционального состояния щитовидной железы у лабораторных крыс при указанном режиме воздействия. Исследования проведены на 48 крысах-самцах линии Вистар. При моделировании влияния на животных низких доз дельтаметрина вводили крысам в дозе 1/100 ЛД₅₀, а длительность эксперимента составляла 120 суток. В крови экспериментальных животных определяли концентрацию тиреотропного гормона, общего тироксина (Т₄), трийодтиронина (Т₃), а также отношение Т₄/Т₃. Для определения гормонов использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа. Для гистологического исследования щитовидную железу животных фиксировали в 4%-ном нейтральном растворе формальдегида. Срезы с парафиновых блоков окрашивали гематоксилином и эозином. При длительном низкодозовом воздействии дельтаметрина развивается гиподисфункция щитовидной железы у лабораторных крыс, что сопровождается снижением уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Компенсаторно возрастает стимулирующее действие гипофиза за счет дополнительного выброса тиреотропного гормона. При этом в крови отмечается изменение соотношения Т₄/Т₃. Гистологическая картина щитовидной железы характеризуется уменьшением площади тироцитов, увеличением фолликулов и уплотнением коллоида.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Основными гормонами щитовидной железы являются тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3), участвующие в регуляции энергетического обмена в организме, а также влияющие на ряд важных функций: синтез белка, транспорт глюкозы, усвоение кальция, потребление кислорода тканями и др. [1, 2]. По данным некоторых авторов, синтетические пиретроиды могут изменять функцию щитовидной железы у животных и человека [3, 4, 5]. Однако остается открытым вопрос о длительном влиянии низких доз цианосодержащих синтетических пиретроидов на синтез и секрецию тиреоидных гормонов. В связи с этим целью данной работы явилась оценка морфофункционального состояния щитовидной железы у лабораторных крыс при длительном воздействии на организм низких доз дельтаметрина ($C_{22}H_{19}Br_2NO_3$).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHOD

Исследования проводили с использованием крыс-самцов линии Вистар. Для эксперимента были отобраны 48 клинически здоровых крыс с массой тела 230-250 г. Для изучения длительного воздействия низких доз дельтаметрина на функцию щитовидной железы было сформировано 4 группы животных ($n=12$). Крысы 1-й и 3-й групп были контрольными и ежедневно получали физраствор. Крысам 2-й и 4-й групп ежедневно вводили дельтаметрин в дозах по 0,87 мг/кг/сут. ($1/100$ ЛД₅₀). Выведение животных из хронического эксперимента проводили в два срока: крыс 1-й и 2-й групп – через 60 сут., 3-й и 4-й – спустя 120 суток после начала опыта.

Функцию щитовидной железы оценивали по концентрации общего тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3), а также отношению T_4/T_3 в крови. Кроме того, у всех животных определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ) – сигнальной молекулы, регулирующей работу щитовидной железы [6]. Для определения гормонов использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа. При опре-

делении оптической плотности использовали микростриповый фотометр «Stat Fax 303 Plus» («Awareness Technology, Inc», США). Для гистологического исследования щитовидную железу животных фиксировали в 4%-ном нейтральном растворе формальдегида. Срезы с парафиновых блоков окрашивали гематоксилином и эозином. Микрофотосъемку проводили с использованием цифрового микроскопа «Альтами Био 1» с программным обеспечением (ООО «Альтами», Россия). Во время проведения эксперимента соблюдали требования Директивы 2010/63/EU Европарламента и совета Евросоюза от 22.09.2010 г.

Полученные в ходе экспериментов данные подвергали статистической обработке с использованием непараметрического U -критерия Манна-Уитни. Результаты представлены как Me – медиана, Q_1 – нижний квартиль, Q_3 – верхний квартиль. Различия между выборками считали статистически значимыми при значении p -value $<0,05$. При статобработке использовали программы «Excel 2013» («Microsoft Corp.») и «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.»).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Ежедневное введение низких доз дельтаметрина животным способствует развитию гипотиреоза. Статистически значимое снижение уровней T_4 и T_3 отмечали как на 60-е, так и 120-е сутки эксперимента (рис. 1). Дефицит тиреоидных гормонов развивается не сразу, так как достаточное их количество находится в плазме крови в связанном состоянии с белками, а также высвобождается из щитовидной железы.

С течением времени наблюдается повышение отношения T_4/T_3 (рис. 1). Это связано с тем, что период полураспада ($t_{1/2}$) T_4 в кровеносном русле в несколько раз больше, чем T_3 . Из-за меньшего сродства T_3 к белкам плазмы крови и большего сродства к ядерным рецепторам, трийодтиронин быстрее поглощается тканями и метаболизируется [1]. Превращение T_4 в T_3 происходит главным образом в печени под действием фермента 5'-дейодиназы [1, 6]. При нарушении белок-

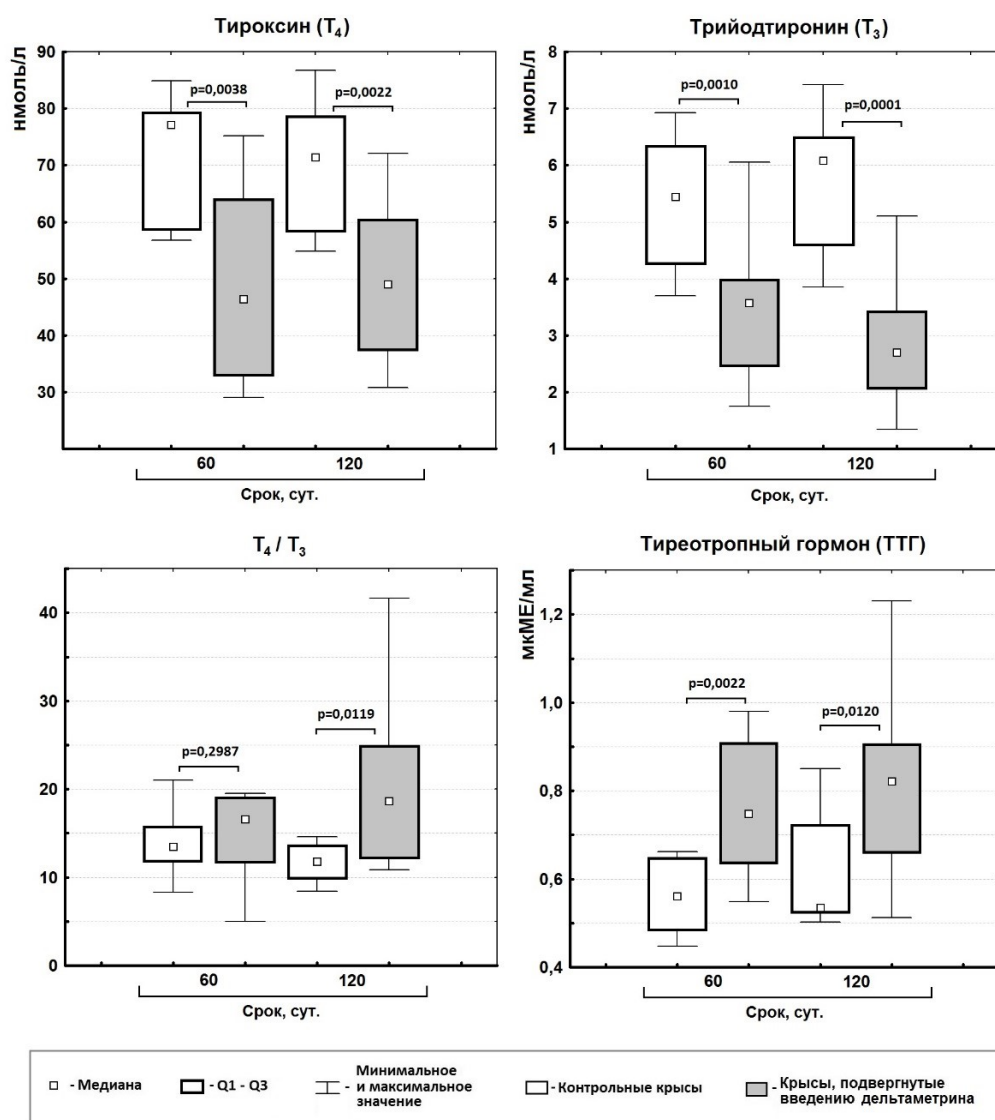


Рис. 1. Тиреоидный статус самцов крыс (*Rattus norvegicus*), подвергнутых действию низких доз дельтаметрина ($0,87 \text{ мг/кг/сут}$ ($1/100 \text{ ЛД}_{50}$))

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по отношению к соответствующему контролю.

синтезирующей функции печени и развитии окислительного стресса под влиянием синтетических пиретроидов снижается активность 5'-дейодиназы, что ведет к уменьшению концентрации T_3 и нарушению соотношения T_4/T_3 [7, 8].

В ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов в крови повышается концентрация ТТГ (рис. 1), однако это не приводит к восстановлению функции щитовидной железы. Это указывает на то, что нарушение функции гипоталамо-

гипофизарно-тиреоидной оси при длительном воздействии низких доз дельтаметрина происходит на уровне самой щитовидной железы. Снижение функции щитовидной железы может быть следствием развития окислительного стресса в организме крыс под влиянием дельтаметрина. Известно, что данная железа чувствительна к действию активированных кислородных метаболитов [9], а дельтаметрин, как и другие синтетические пиретроиды, способствует развитию окислительного стресса в различных органах [7, 8, 10, 11].

Гипофункцию щитовидной железы подтверждает гистологическая картина, характеризующаяся снижением высоты и уменьшением плотности фолликулярного эпителия, увеличением объема фолликулов и уплотне-

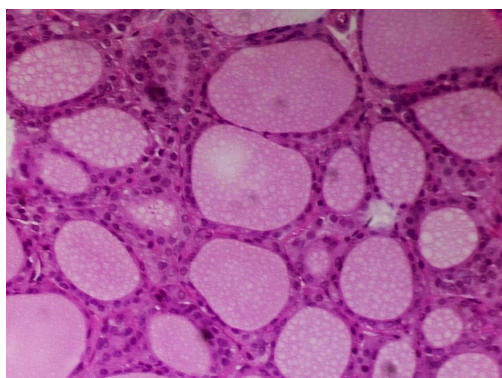


Рис. 2. Щитовидная железа. Окрас. гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 150$ (контроль).

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Длительное воздействие низких доз синтетического пиретроида дельтаметрина вызывает гипофункцию щитовидной железы у лабораторных крыс, о чем свидетельствует снижение уровня тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина) в сыворотке крови и структурные изменения в щитовидной железе. При этом снижается общий обмен и чувствительность тканей к катехоламинам, что облегчает адаптацию к действию стресс-фактора.

нием коллоида, в котором в отличие от животных контрольной группы практически отсутствуют резорбционные вакуоли (рис. 2, 3). С течением времени в паренхиме железы активируются деструктивные процессы, вокруг фолликулов разрастается соединительная ткань.

Снижение функциональной активности щитовидной железы при длительном действии на организм низких доз дельтаметрина можно рассматривать как часть адаптационно-приспособительных механизмов. Уменьшение концентрации тиреоидных гормонов способствует снижению чувствительности тканей к адреналину, что обеспечивает более экономное расходование энергетических субстратов, в частности гликогена.

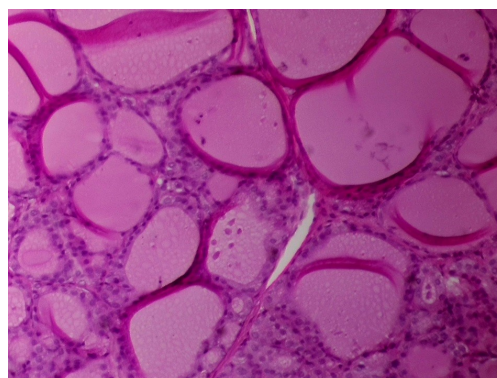


Рис. 3. Гипофункция щитовидной железы у крысы при введении дельтаметрина в дозе $1/100$ ЛД₅₀ в течение 60 суток. Окрас. гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 150$.

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND IN RATS WITH PROLONGED LOW-DOSE EXPOSURE TO DELTAMETHRIN

Chigrinsky E.A.¹ – Candidate of Biology, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-0844-4090), Gerunova L.K.² – Doctor of Veterinary Medicine, Professor of the Department of Diagnostics, Internal Non-infectious Diseases, Pharmacology, Surgery and Obstetrics, Professor (ORCID: 0000-0003-0835-9352), Gerunov T.V.² –

D.biol.N., Deputy Director for Science, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-5594-2666), **Shorin N.V.**² – Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor of the Department of Horticulture, Forestry and Plant Protection, Associate Professor.

¹ Omsk State Medical University;

² Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin

*chigrinski@list.ru

ABSTRACT

The thyroid gland is very sensitive to various stress factors, including chemical ones. Meanwhile, the effect that many ecotoxicants have on the animal endocrine system has not been studied. The effect of cyanide-containing synthetic pyrethroids on the synthesis and secretion of thyroid hormones during prolonged low-dose exposure remains an open question. This research was aimed at assessing the morphofunctional state of the thyroid gland in laboratory rats under the specified exposure regime. The studies were conducted on 48 male Wistar rats. When modeling the effect of low doses of deltamethrin on animals, the substance was administered to rats at a dose of 1/100 LD50, and the experiment lasted for 120 days. The concentrations of thyroid-stimulating hormone, total thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), and the ratio T4/T3 were determined in the rats' blood. The solid-phase enzyme immunoassay method was used to determine hormones. For histological examination, the thyroid gland of animals was fixed in a 4% neutral formaldehyde solution. Sections of paraffin blocks were stained with hematoxylin and eosin. Prolonged low-dose exposure to deltamethrin caused hypofunction of the thyroid gland in laboratory rats, which was accompanied by a decrease in the level of thyroid hormones in the blood serum. The stimulating effect of the pituitary gland increased compensatorily due to the additional release of thyroid-stimulating hormone. At the same time, there was a change in the ratio of T4/T3 in the blood. The histological patterns of the thyroid gland were characterized by a decrease in the thyrocyte area, growth of follicles, and colloid densification.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Gardner, D. G. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology / D. G. Gardner, D. Shoback. – New York: McGraw Hill Professional, 2007. – 960 p.
2. Nussey, S. Endocrinology: An Integrated Approach / S. Nussey, S. Whitehead. – Oxford: BIOS Scientific Publishers, 2001. – 376 p.
3. Andersen, H. R. Pyrethroids and developmental neurotoxicity – A critical review of epidemiological studies and supporting mechanistic evidence / H. R. Andersen, A. David, C. Freire [et al.] // *Environ. Res.* – 2022. – Vol. 214 (Pt. 2). – P. 113935. – DOI 10.1016/j.envres.2022.113935.
4. Burns, C. J. Pyrethroid epidemiology: a quality-based review / C. J. Burns, T. P. Pastoor // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2018. – Vol. 48, No 4. – P. 297-311. – DOI 10.1080/10408444.2017.1423463.
5. Chang, J. Lambda-cyhalothrin and its common metabolite differentially modulate thyroid disruption effects in Chinese lizards (*Eremias argus*) / J. Chang, Y. Pan, W. Liu [et al.] // *Environ. Pollut.* – 2021. – Vol. 15, No 287. – P. 117322. – DOI 10.1016/j.envpol.2021.117322.
6. Garrett, R. H. Biochemistry / R. H. Garrett, C. M. Grisham. – 5th ed. – Philadelphia: Thomson Brooks/Cole, 2012. – 1280 p.
7. Чигринский, Е.А. Система глутатиона печени крыс при острой интоксикации пестицидом циперметрином / Е.А. Чигринский, Л.К. Герунова, Т.В. Герунов // Международная научно-практическая конференция «Эффективное животноводство – залог успешного развития АПК региона», 6 декабря 2017 г. – Омск: Омский ГАУ, 2017. – С. 251-256. – EDN YUKKMG.
8. Nieradko-Iwanicka B. How Deltamethrin Produces Oxidative Stress in Liver and Kidney / B. Nieradko-Iwanicka, A. Borzecki // *Pol. J. Environ. Stud.* – 2016. – Vol. 25, No 3. – P. 1367-1371. – DOI 10.15244/pjoes/61818.
9. Mancini, A. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation / A. Mancini, C. Di Segni, S. Raimondo [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2016. – Vol. 2016. – P.

6757154. – DOI 10.1155/2016/6757154.

10. Al-Amoudi, W. M. Toxic effects of Lambda-cyhalothrin, on the rat thyroid: Involvement of oxidative stress and ameliorative effect of ginger extract / W. M. Al-Amoudi // *Toxicol. Rep.* – 2018. – Vol. 5. – P. 728-736. – DOI 10.1016/j.toxrep.2018.06.005.

11. Salimov, Y. Toxic Effects of Pesticides on Human and Animals / Y. Salimov // *J. Vet. Med. Animal Sci.* – 2021. – Vol. 4, No 1. – P. 1070.

REFERENCES

1. Gardner DG Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. New York: McGraw Hill Professional; 2007. – 960 p.
2. Nussey S, Whitehead S. Endocrinology: An Integrated Approach. Oxford: BIOS Scientific Publishers; 2001. – 376 p.
3. Andersen HR, David A, Freire C, Fernández MF, D'Cruz SC, Reina-Pérez I, Fini JB, Blaha L. Pyrethroids and developmental neurotoxicity - A critical review of epidemiological studies and supporting mechanistic evidence. *Environ Res.* 2022 Nov;214(Pt 2):113935. doi 10.1016/j.envres.2022.113935.
4. Burns CJ, Pastoor TP. Pyrethroid epidemiology: a quality-based review. *Crit Rev Toxicol.* 2018 Apr;48(4):297-311. doi 10.1080/10408444.2017.1423463.
5. Chang J, Pan Y, Liu W, Xu P, Li W, Wan B. Lambda-cyhalothrin and its common metabolite differentially modulate thyroid disruption effects in Chinese lizards (*Eremias*

argus). *Environ Pollut.* 2021 Oct 15;287:117322. doi 10.1016/j.envpol.2021.117322.

6. Garrett RH, Grisham CM. Biochemistry. 5th ed. Philadelphia: Thomson Brooks/Cole; 2012. – 1280 p.

7. Chigrinski EA, Gerunova LK, Gerunov TV. Rat liver glutathione system in acute intoxication with cypermethrin. International scientific and practical conference "Efficient animal husbandry is the key to successful development of the agro-industrial complex of the region", December 6, 2017. Omsk: Omsk SAU; 2017. p. 255. [in Russ.]. – EDN YUKKMG.

8. Nieradko-Iwanicka B, Borzecki A. How Deltamethrin Produces Oxidative Stress in Liver and Kidney. *Pol. J. Environ. Stud.* 2016;25(3):1367-71. doi 10.15244/pjoes/61818.

9. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, Currò D. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6757154. doi 10.1155/2016/6757154.

10. Al-Amoudi WM. Toxic effects of Lambda-cyhalothrin, on the rat thyroid: Involvement of oxidative stress and ameliorative effect of ginger extract. *Toxicol Rep.* 2018 Jun 12;5:728-36. doi 10.1016/j.toxrep.2018.06.005.

11. Salimov Y. Toxic Effects of Pesticides on Human and Animals. *J Vet Med Animal Sci.* 2021;4(1):1070.