

## ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НИЗКИХ ДОЗ ДДТ НА РАННИХ ЭТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

СЛЕДНЕВА Ю.П.

## SEX-RELATED DIFFERENCES IN MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF THE RAT THYROID AFTER LONG-TERM EXPOSURE TO LOW DOSES OF DDT DURING POSTNATAL DEVELOPMENT

SLEDNEVA Y.P.

*Лаборатория развития эндокринной системы (зав. лабораторией – д.м.н. Н.В. Яглова) ФГБНУ «НИИ морфологии человека», г. Москва.*

Одной из важных проблем современной медицины является исследование влияния эндокринных дисрапторов на функционирование желез внутренней секреции. Особый интерес вызывает изучение воздействия низких доз широко распространенного эндокринного дисраптора дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) на развивающийся организм. Учитывая антианδροгенное действие ДДТ, исследование закономерностей и особенностей морфологических и функциональных изменений у обоих полов чрезвычайно важно для понимания механизмов и проявлений действия эндокринного дисраптора. Целью исследования было изучение морфофункциональных изменений щитовидной железы крыс и выявление половых различий этих изменений у крыс Вистар при длительном воздействии низких доз ДДТ на организм с рождения до начала пубертатного периода. Животные опытных групп вместо воды получали растворы о,п-ДДТ с концентрацией 20мкг/л в течение 6 недель, что соответствует пубертатному возрасту. Среднесуточное потребление ДДТ крысами составило  $3,71 \pm 0,15$  мкг/кг. В сыворотке крови методом твердофазного ИФА с помощью коммерческих наборов ("Cusabio Biotech", Китай; "Monobind", США) определяли концентрации общего тироксина (Т4), свободного тироксина (сТ4), общего и свободного трийодтиронина (Т3 и сТ3). Исследование гистологических препаратов ЩЖ после проведения ШИК-реакции проводили методом световой микроскопии и компьютерной морфометрии с использованием программы "Image ProPlus" ("Leica Microsystems", Австрия) с учетом особенностей регионального строения долей ЩЖ крыс. Результаты морфологических, морфометрических и биохимических исследований показали, что потребление низких доз ДДТ вызывает морфофункциональные изменения в щитовидной железе, приводящие к снижению

ее функциональной активности, как у самцов, так и у самок крыс. Сравнение морфологических изменений показало, что их характер у самцов и самок различен, однако наибольшие изменения происходят в периферической зоне долей щитовидной железы. У самок крыс отмечается меньшее снижение продукции тироксина за счет усиления функциональной активности в периферических отделах и начала микрофолликулярной перестройки в центральном отделе щитовидной железы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, эндокринные дисрапторы, ДДТ, морфология, половые различия

One of the most urgent problems in medical science is the impact of endocrine disruptors on the functioning of endocrine glands. Of particular interest to scientists are the effects of low dose exposure to a widespread endocrine disruptor dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) on a developing organism. Due to the antiandrogenic effect of DDT, the study of patterns and particularities of morphological and functional changes in both sexes is extremely important for understanding mechanisms of action of this endocrine disruptor. The aim of this research was to study morphofunctional changes in the thyroid and identifying gender differences in Wistar rats exposed to low doses of DDT from birth to puberty. Animals in experimental groups were given a solution of o,p-DDT at a concentration of 20mg / L for 6 weeks instead of water. Average daily consumption of o, p-DDT was  $3,71 \pm 0,15$   $\mu$ g/kg. Quantification of serum concentrations of total thyroxine (T4), free thyroxine (fT4), total triiodothyronine (T3), free triiodothyronine (fT3) were performed by ELISA, using commercially available kits ("Cusabio Biotech", China; "Monobind", USA). Examination of histological slides of the rat thyroid after the PAS-reaction was performed by light microscopy and computer morphometry using "Image ProPlus" program ("Leica Microsystems", Austria), separately in peripheral and central

regions of the thyroid. The results of morphological, morphometric and biochemical analyses have shown that exposure to low doses of DDT led to a decrease in functioning of the gland in both rat males and females. Analysis of morphological changes in experimental groups compared to controls has shown that their character differs between males and females, but the most conspicuous changes were found in peripheral regions of the thyroid parenchyma. In females, however, a smaller decrease in thyroxine production has been observed due to an increase in functioning of follicles in the peripheral regions of the thyroid and the beginning of microfollicular reconstruction in the central region.

**Key words:** *thyroid, endocrine disruptors, DDT, morphology, sex-related differences*

**Введение.** В последние десятилетия в мире отмечается тенденция к увеличению числа заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) как у взрослых, так и у детей [1;2]. Многие исследователи сходятся во мнении, что основной причиной этого роста по праву можно считать воздействие эндокринных дисрапторов – экзогенных веществ антропогенного происхождения, нарушающих гормональные механизмы эндогенной регуляции метаболических процессов. Одним из наиболее опасных дисрапторов в силу повсеместного распространения на планете и своей стабильности является пестицид ДДТ, широко используемый в настоящее время для борьбы с малярией, висцеральным лейшманиозом, трипаносомозом и др. [3]. Ранее нами были проведены исследования по влиянию низких доз ДДТ на морфофункциональные изменения ЩЖ половозрелых крыс [4;5]. Данные об изменениях функционирования ЩЖ в ранние периоды онтогенеза и их особенности в зависимости от пола животных практически отсутствуют. Учитывая антиандрогенное действие ДДТ [6], установление закономерностей и особенностей морфологических и функциональных изменений у обоих полов чрезвычайно важно для понимания механизмов и проявлений действия эндокринного дисраптора. Целью настоящего исследования было изучение половых различий морфофункциональных изменений ЩЖ крыс при длительном воздействии низких доз ДДТ на ранних этапах постнатального развития.

**Цель исследования** – изучение половых различий морфофункциональных изменений щитовидной железы крыс при длительном воздействии низких доз ДДТ на ранних этапах постнатального развития.

**Материал и методы исследования.** Исследование проведено на новорожденных самцах ( $n=17$ ) и самках ( $n=18$ ) крыс линии Вистар. Расчет потребляемой дозы ДДТ выполняли согласно

требованиям к определению низких доз для ДДТ (50 мкг/кг/сут) и нормативов содержания ДДТ в продуктах питания в России [7]. Животные опытных групп ( $n=18$ ) вместо воды получали растворы о,п-ДДТ (Sigma, США) в течение 6 недель: в подсосный период (3 недели) новорожденные крысы опытной группы потребляли ДДТ с молоком матери, получавшей вместо воды раствор о,п-ДДТ с концентрацией 20 мкг/л, а затем самостоятельно аналогичный раствор ДДТ. Среднесуточное потребление ДДТ крысами составило  $3,71 \pm 0,15$  мкг/кг. Животные контрольной группы ( $n=17$ ) получали водопроводную воду. Отсутствие в воде и корме ДДТ, его метаболитов и родственных хлороорганических соединений было подтверждено методом газожидкостной хроматографии. Животных выводили из эксперимента передозировкой золотила в возрасте 6 недель, что соответствует пубертатному периоду. Эксперимент выполнен в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, утвержденными приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.1977 г., и этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. Исследование гистологических препаратов ЩЖ после проведения ШИК-реакции проводили методом световой микроскопии и компьютерной морфометрии с использованием программы "Image ProPlus" ("Leica Microsystems", Австрия) с учетом особенностей регионального строения долей ЩЖ крыс, по отдельности в центральных и периферических зонах долей ЩЖ, составляющих одну треть и две трети доли, соответственно [8]. В сыворотке крови методом твердофазного ИФА с помощью коммерческих наборов ("Cusabio Biotech", Китай; "Monobind", США) определяли концентрации общего тироксина (Т4), свободного тироксина (сТ4), общего трийодтиронина (Т3), свободного трийодтиронина (сТ3). Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, описывали средним значением  $M$  и стандартной ошибкой среднего значения  $m$ . Сравнение независимых групп по количественному признаку выполняли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента с учетом значений критерия Левена о равенстве дисперсий, а также критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,01$ .

**Результаты исследований и их обсуждение.** У самцов контрольной группы в возрасте 6 недель ЩЖ была окружена соединительнотканной капсулой, от которой внутрь отходили тонкие пе-

Таблица.  
Изменения морфометрических показателей щитовидной железы крыс, потреблявших ДДТ в низких дозах с рождения до достижения пубертатного возраста (M±m).

Группы Параметры	Самцы контроль		Самцы ДДТ		Самки контроль			Самки ДДТ	
	ПЗ долей ЩЖ	ЦЗ долей ЩЖ	ПЗ долей ЩЖ	ЦЗ долей ЩЖ	ПЗ долей ЩЖ	ЦЗ долей ЩЖ	ПЗ долей ЩЖ	ЦЗ долей ЩЖ	
Площадь срезов фолликулов, мкм <sup>2</sup>	5443,04 ±257,41	3386,76 ±107,04	6575,73 ±296,29*	3756,42 ±114,89*	6593,60 ±564,74**^	3892,03 ±202,99**^	6043,03 ±281,08**^	3452,86 ±115,75**^	
Содержание коллоида в полости фолликулов, %	76,61±0,96	83,13±3,09	75,03±0,91	79,87±0,76	79,23±1,19	74,96±1,47**^	84,62±3,82	77,83±1,14**^	
Высота фолликулярных тироцитов, мкм	10,40±0,19	8,89±0,18	10,54±0,21	9,28±0,17	11,18±0,26**^	10,41±0,26**^	13,42±1,18**^	9,55±0,14**^	
Площадь срезов ядер, мкм <sup>2</sup>	25,40±0,32	24,58±0,29	22,61±0,25*	22,89±0,26*	22,02±0,35**^	21,39±0,36**^	25,40±1,15**^	21,15±0,26**^	
ИБ	1,58±0,07	1,62±0,15	1,72±0,06	1,54±0,09	1,52±0,11	1,35±0,09	1,74±0,06	1,33±0,05	
Количество фолликулов/мм <sup>2</sup> среза	223,20±11,52		217,64±11,95		219,25±3,82			226,17±4,08	

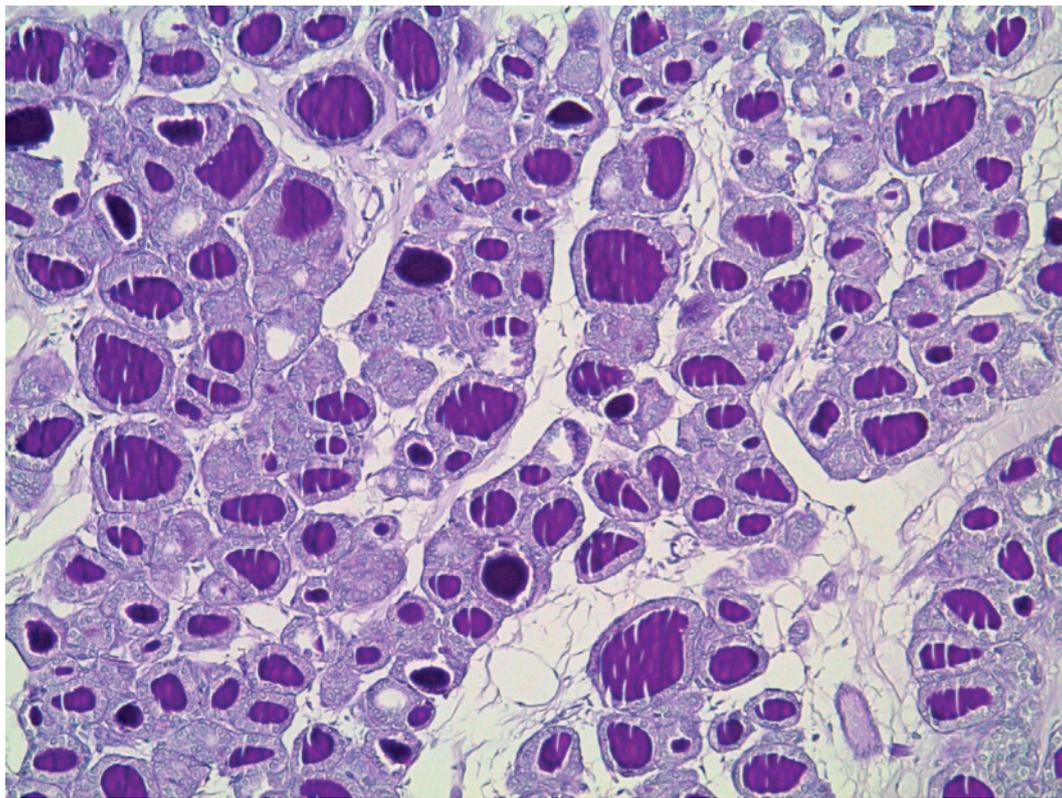
**Примечание:** \* - статистически значимые отличия от значений контрольной группы, ^ - статистически значимые отличия значений от значений от самцов; ПЗ – периферическая зона; ЦЗ – центральная зона.

регородки, делящие железу на дольки. Просветы сосудов как артериального, так и венозного русла были свободны, либо в просвете имелось небольшое количество плазмы. В долях ЩЖ при микроскопическом исследовании выделялись две зоны: центральная (рис. 1а) и периферическая (рис. 1б), отличающиеся друг от друга размерами фолликулов. На долю периферической зоны приходилось две трети паренхимы, а центральной – одна треть. Периферическая зона ЩЖ была представлена сравнительно крупными фолликулами овальной, округлой и неправильной форм (рис. 1б). Они были выстланы однослойным кубическим, реже уплощенным эпителием (табл.). Содержимое фолликулов было представлено оксифильным, плотной консистенции, ШИК-положительным коллоидом, по периферии которого были видны так называемые «резорбционные» вакуоли в виде шарообразных или неправильной формы пустот или тяжей, «тянущихся» к апикальной поверхности тироцитов (рис. 1б). В некоторых фолликулах наблюдалась десквамация единичных клеток эпителия в полость фолликула. В цитоплазме фолликулярных тироцитов ядра располагались центрально. В тироцитах кубической формы они были округлые, уплощенной формы — овальные, с положением длинной оси ядра по ширине клетки. Глыбки гетерохроматина были расположены по периферии, в центре располагались одно или несколько ядрышек. В центральной зоне долей ЩЖ содержались многочисленные мелкие фолликулы овальной, реже неправильной форм, размер которых был в полтора раза меньше, чем в периферической зоне долей (табл.). Фолликулы центральной зоны ЩЖ были выстланы тироцитами кубической формы. Ядра тироцитов имели округлую форму. Их размеры были больше, чем в тироцитах периферической зоны (табл.). Полость фолликулов была заполнена оксифильным, ШИК-положительным, более жидким, чем в периферической зоне долей, равномерно распределенным коллоидом. Содержание коллоида в фолликуле было большим, чем в периферической зоне долей (табл.). Резорбционные вакуоли встречались реже. Процессы десквамации эпителия в центральных зонах долей выражены слабее, чем в периферической зоне.

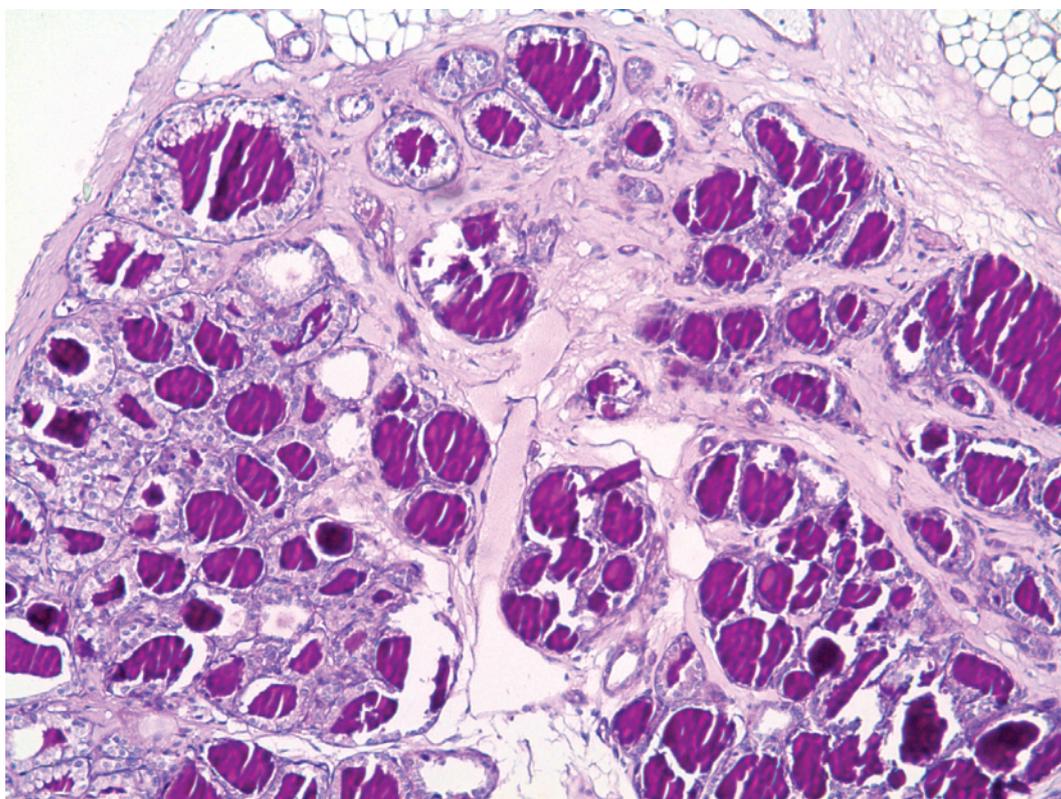
У самцов, получавших раствор ДДТ с рождения до 6 недель ЩЖ также имела типичное строение. Она была окружена соединительнотканной капсулой, от которой внутрь отходили тонкие соединительнотканнные перегородки, делящие железу на дольки. Междольевые перегородки имели сетчатую структуру, встречались единичные участки дисконлексации перегородок. Просветы сосудов как артериального, так и венозного русла были свободны, либо в просвете имелось небольшое

количество плазмы. Количество фолликулов в мм<sup>2</sup> площади среза ЩЖ не отличалось от значений контрольной группы (табл.). В долях ЩЖ также различалось две зоны: центральная (рис. 2а) и периферическая (рис. 2б). Периферическая зона ЩЖ представлена фолликулами овальной, округлой и неправильной форм более крупных размеров, чем у крыс контрольной группы (табл.). Они были выстланы однослойным кубическим, реже уплощенным эпителием, как и в контрольной группе (табл.). Содержимое фолликулов было представлено оксифильным, плотной консистенции, ШИК-положительным коллоидом. Так называемые «резорбционные» вакуоли встречались реже, но содержание коллоида в фолликулах периферической зоны не отличалось от значений контрольной группы (табл.). Незначительно увеличился индекс Брауна, отражающий растяжение фолликулов накапливаемым коллоидом. Под капсулой были видны небольшие участки гибели эпителия и разрушения единичных фолликулов. В цитоплазме фолликулярных тироцитов ядра располагались центрально. В кубических тироцитах они были круглые, в уплощенных — овальные с положением длинной оси ядра по ширине клетки. Размер ядер был меньше, чем у животных контрольной группы (табл.). Глыбки гетерохроматина были расположены по периферии, в центре располагались одно или несколько ядрышек. В цитоплазме фолликулярных тироцитов часто наблюдались ШИК-положительные включения резорбированного коллоида. В центральной зоне долей ЩЖ (рис. 2а) содержались фолликулы различного размера от маленьких до относительно крупных, вследствие чего их средний размер превышал значения контрольной группы (табл.). Фолликулы центральной зоны ЩЖ были выстланы тироцитами кубической формы. Их средняя высота была меньше, чем у тироцитов периферической зоны долей, и не отличалась от значений центральной зоны у животных контрольной группы. Ядра тироцитов имели округлую форму. Их размеры не отличались от значений в периферической зоне, но были статистически значимо меньше, чем в центральной зоне долей у крыс контрольной группы. Резорбционные вакуоли встречались чаще, чем в контрольной группе. Содержание коллоида в просветах фолликулов было статистически значимо больше, чем в фолликулах периферической зоны долей, и не отличалось от значений контрольной группы (табл.). Процессы десквамации эпителия в центральных зонах долей выражены слабее, чем в периферической зоне.

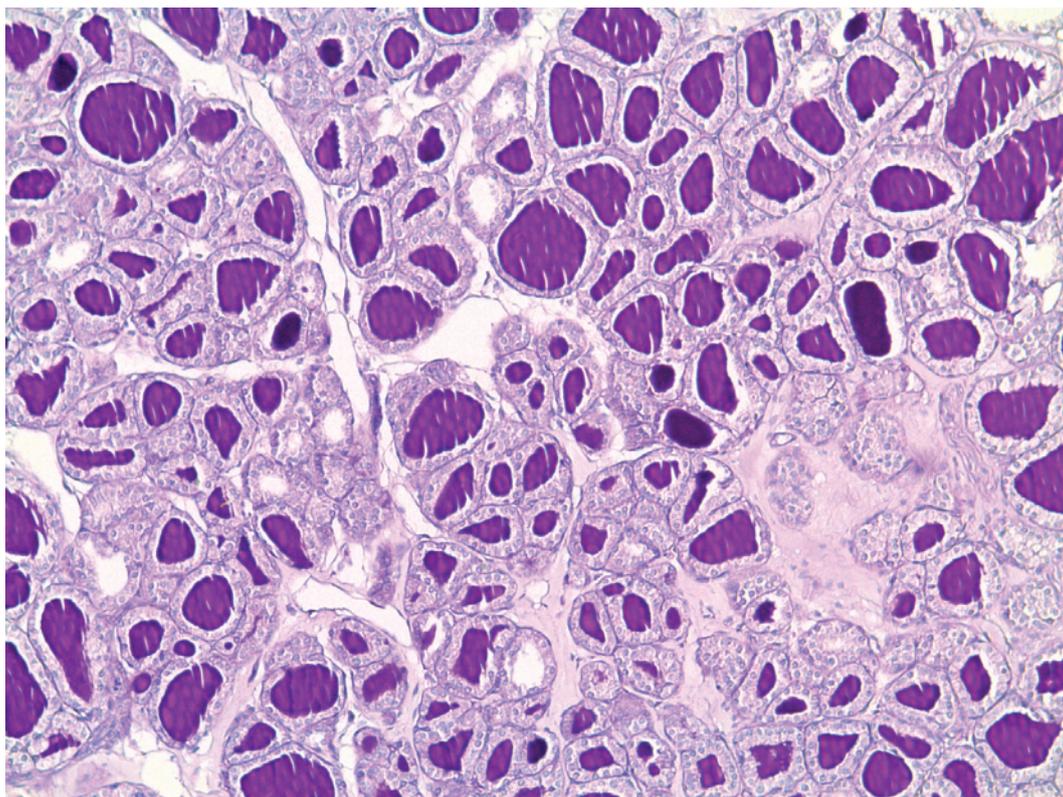
Определение концентраций тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс показало, что у самцов, потреблявших ДДТ в течение 6 недель с первого дня постнатального развития, единст-



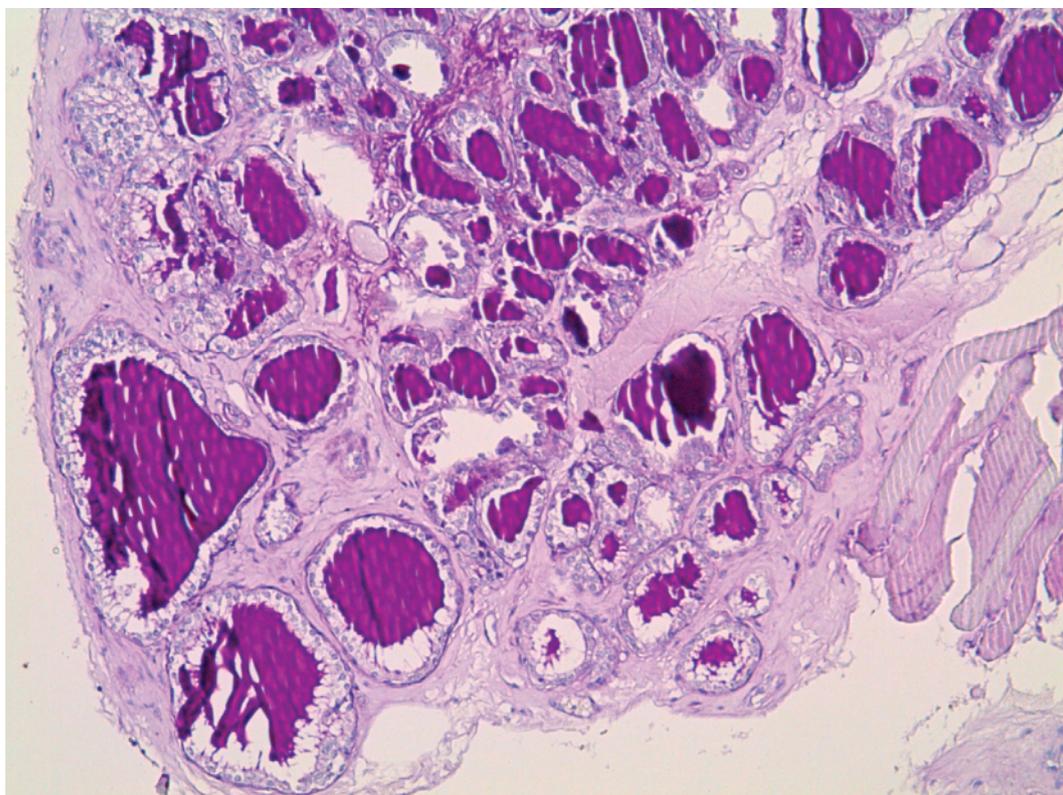
**Рис. 1а.** Структура центральной зоны ЩЖ самцов крыс контрольной группы. ШИК-реакция с докраской гематоксилином. Ув. 100.



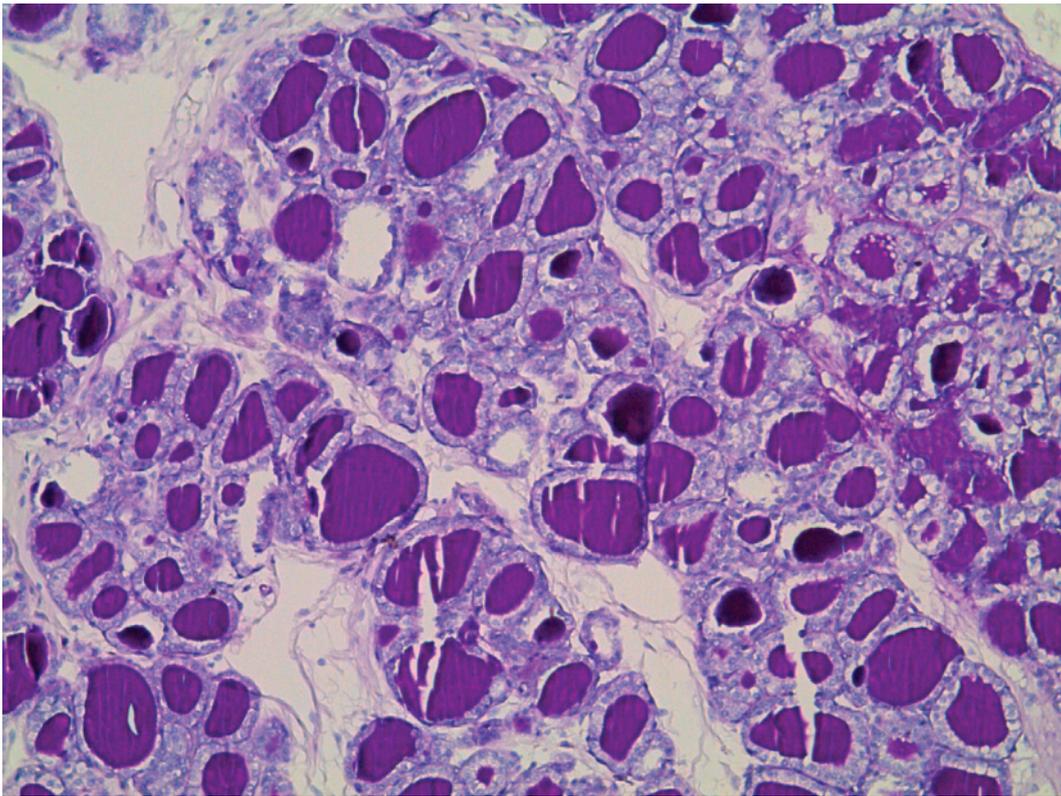
**Рис. 1б.** Периферическая зона (б) ЩЖ самцов крыс контрольной группы. ШИК-реакция с докраской гематоксилином. Ув. 100.



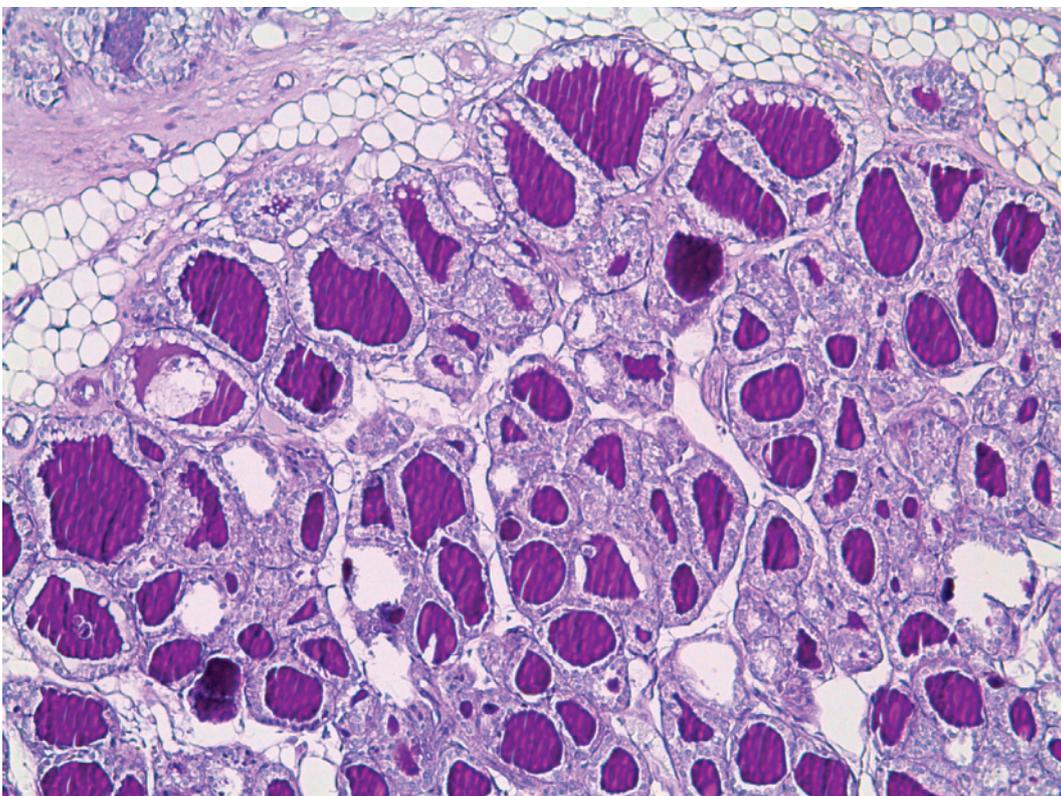
**Рис. 2а.** Структура центральной зоны ЩЖ самцов крыс, подвергшихся воздействию низких доз ДДТ с рождения в течение 6 недель. ШИК-реакция с докраской гематоксилином. Ув. 100.



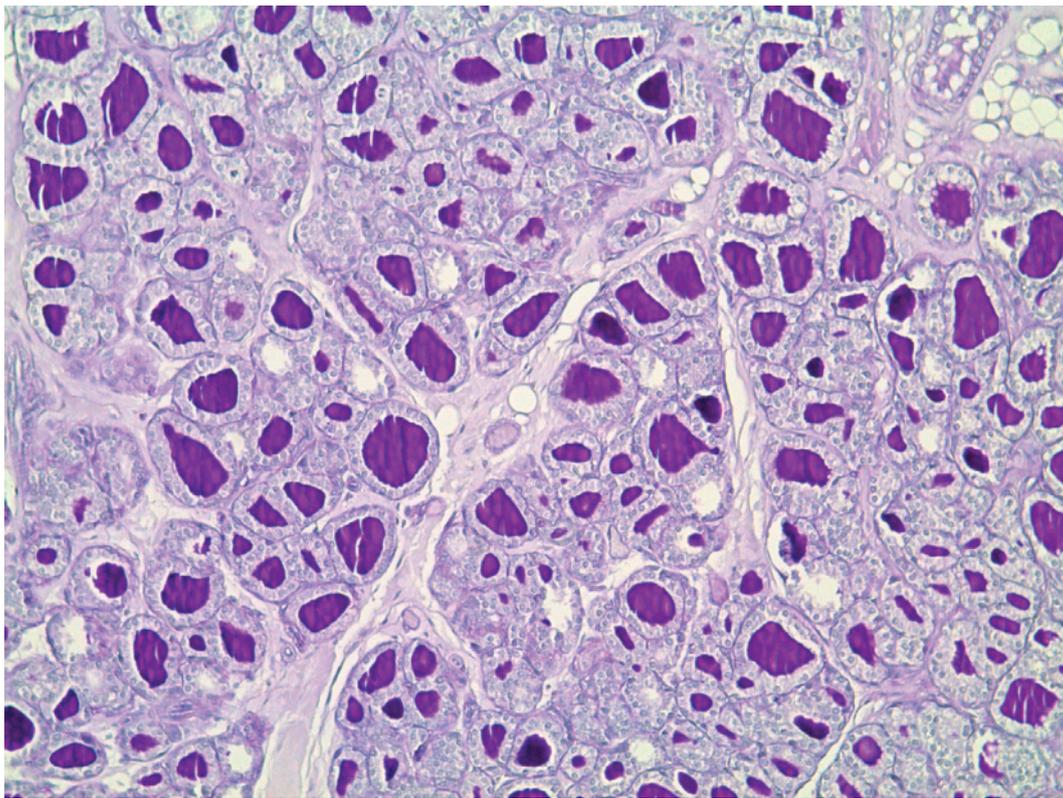
**Рис. 2б.** Периферическая зона ЩЖ самцов крыс, подвергшихся воздействию низких доз ДДТ с рождения в течение 6 недель. ШИК-реакция с докраской гематоксилином. Ув. 100.



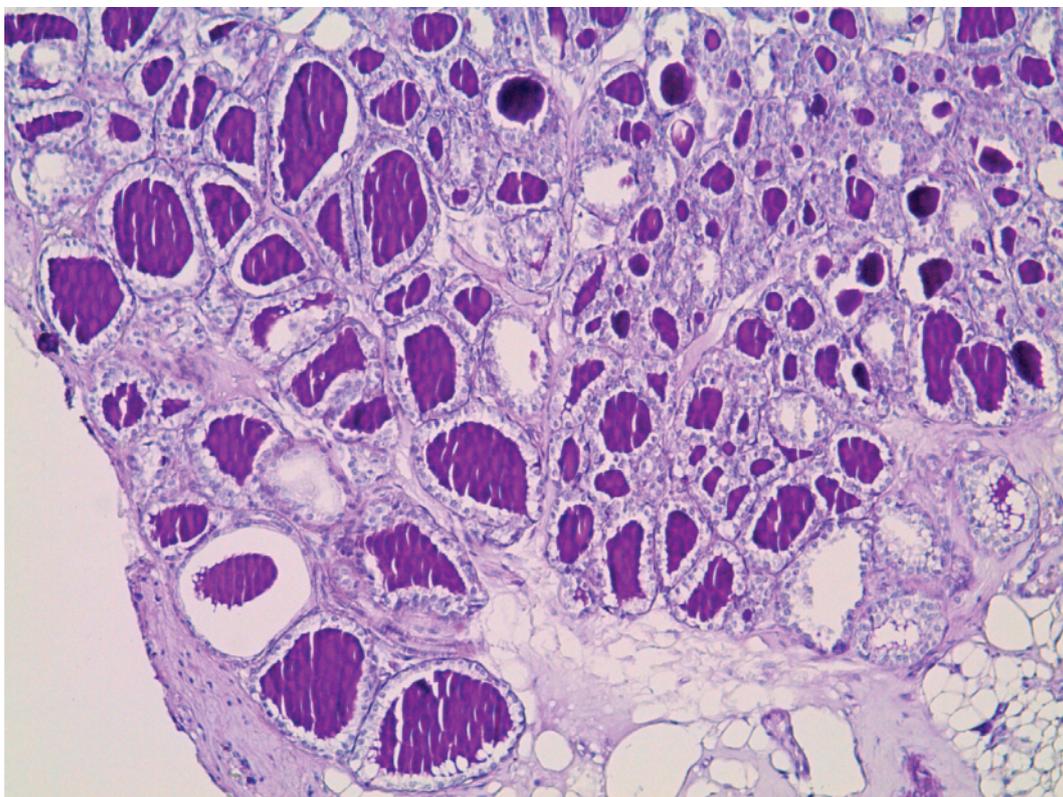
**Рис. 3а.** Структура центральной зоны ЩЖ самок крыс контрольной группы. ШИК-реакция с докраской гематоксилином. Ув. 100.



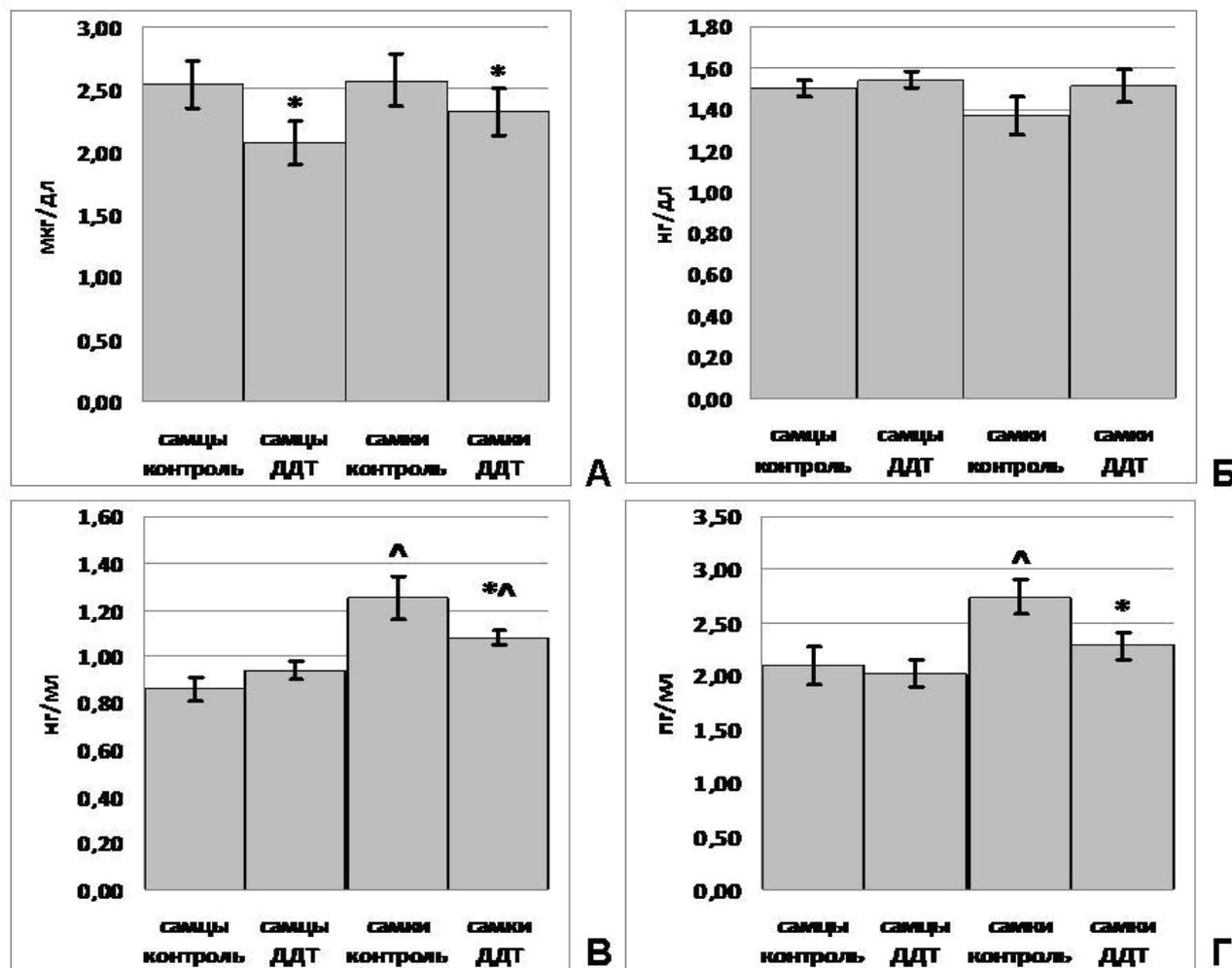
**Рис. 3б.** Периферическая зона ЩЖ самок крыс контрольной группы. ШИК-реакция с докраской гематоксилином. Ув. 100.



**Рис. 4а.** Структура центральной зоны ЩЖ самок крыс, подвергшихся воздействию низких доз ДДТ с рождения в течение 6 недель. ШИК-реакция с докраской гематоксилином. Ув. 100.



**Рис. 4б.** Периферическая зона ЩЖ самок крыс, подвергшихся воздействию низких доз ДДТ с рождения в течение 6 недель. ШИК-реакция с докраской гематоксилином. Ув. 100.



**Рис. 5.** Особенности изменений тиреоидного статуса самцов и самок крыс при воздействии ДДТ в течение 6 недель, начиная с рождения ( $M \pm m$ ). А – Тироксин (Т4), мкг/дл; Б – Свободный тироксин (сТ4), нг/дл; В – Трийодтиронин (Т3), нг/дл, Г – свободный трийодтиронин (сТ3), пг/мл

**Примечания:** Значения контрольных групп приняты за единицу. \* - статистически значимые отличия от значений контрольной группы, <sup>Λ</sup>-статистически значимые отличия значений самок от самцов.

венным изменением тиреоидного статуса было статистически значимое снижение концентрации Т4 на  $18,50 \pm 1,61\%$  по сравнению с контрольной группой (рис.5А).

У самок контрольной группы в возрасте 6 недель количество фолликулов статистически значимо не отличалось от значений группы самцов. В паренхиме ЩЖ была сильно выражена зональность. Периферическая зона (рис. 3б) была представлена фолликулами разнообразной формы: овальной, круглой, сдавленной, вытянутой, средняя площадь которых статистически значимо превышала значения самцов контрольной группы (таб.). Фолликулы были выстланы в однослойным эпителием, высота которого была больше, чем в контрольной группе самцов (таб.). Содержимое

фолликулов было представлено оксифильным, плотной консистенции, ШИК-положительным коллоидом, по периферии которого видны множественные так называемые «резорбционные» вакуоли (рис. 3б). В некоторых фолликулах наблюдалась десквамация единичных клеток фолликулярного эпителия в полость фолликула. Встречались единичные инвагинации «фолликула в фолликул» и образование новых фолликулов путем «перешнуровки». В цитоплазме фолликулярных тироцитов ядра небольшого размера располагались центрально. В кубических тироцитах они были округлой, в уплощенных — овальной формы. Средняя площадь среза ядра фолликулярного тироцита периферической зоны была меньше, чем у самцов контрольной группы (таб.). В центральной зоне

долей ЩЖ (рис. 3а) содержались многочисленные мелкие фолликулы овальной, реже неправильной форм, размеры которых были в 1,7 раза меньше, чем в периферической зоне (табл.). Фолликулы центральной зоны ЩЖ были высланы тироцитами призматической, реже кубической форм. Высота фолликулярных тироцитов была меньше, чем в периферической зоне, но больше чем у самцов контрольной группы (табл.). Ядра тироцитов имели округлую форму. Их размеры не отличались от таковых в периферической зоне долей, но были меньше чем у самцов (табл.). Полость фолликулов была заполнена оксифильным, ШИК-положительным, более жидким, чем в периферической зоне, равномерно распределенным коллоидом. Содержание коллоида в фолликуле было меньшим, как в периферической зоне долей, так и по сравнению со значениями периферической зоны у самцов (табл.). Резорбционные вакуоли встречались реже, чем в периферической зоне. Встречались фолликулы с полностью резорбированным коллоидом (рис. 3а). Так же, как и в периферических отделах, встречалась «перешнуровка» фолликулов и единичные фолликулы с десквамацией эпителия и деструкцией стенки фолликула. Кровеносные сосуды были заполнены плазмой или свободны.

У самок, получавших раствор ДДТ с рождения в течение 6 недель, ЩЖ была окружена тонкой соединительнотканной капсулой, от которой внутрь отходили тонкие перегородки, делящие железу на дольки. Междольевые перегородки имели сетчатую структуру, встречались единичные участки дисконфлексии перегородок, а также участки с резко положительной ШИК-реакцией. Паренхима была представлена преимущественно фолликулами небольшого размера. В доле ЩЖ также различалось две зоны: центральная (рис. 4а) и периферическая (рис. 4б). Количество фолликулов в мм<sup>2</sup> площади среза ЩЖ не отличалось как от значений контрольной группы, так и от значений опытной группы самцов (табл.). Просветы кровеносных сосудов были заполнены плазмой или свободны. Периферическая зона ЩЖ представлена фолликулами овальной, округлой и неправильной форм меньших размеров, чем у крыс контрольной группы и у самцов (табл., рис. 4б). Так же как и у контрольной группы, отмечались единичные картины инвагинации «фолликула в фолликул». В периферической зоне долей фолликулы были высланы, в основном, однослойным кубическим, реже цилиндрическим эпителием. Отмечалась тенденция к увеличению высоты фолликулярных тироцитов как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с группой самцов (табл.). Содержимое фолликулов представлено оксифильным, плотной консистенции, ШИК-положительным коллоидом,

по периферии которого видны множественные резорбционные вакуоли, содержание коллоида в фолликулах периферической зоны не отличалось от значений контрольной группы (табл., рис. 4б). Десквамация эпителия в полость фолликулов с разрушением фолликулов и проникновением коллоида в окружающую ткань встречалась как и в контрольной группе. В фолликулярных тироцитах ядра располагались центрально и имели более крупные размеры, чем в периферической зоне долей ЩЖ у самок контрольной группы, а также чем у самцов опытной группы (табл.). В кубических тироцитах они были округлой, в уплощенных — овальной формы. В центральных отделах содержались фолликулы более мелких размеров с кубическим и уплощенным эпителием, площадь их срезов была меньше, чем в периферической зоне, и меньше, чем у животных контрольной группы и у группы самцов опытной группы (табл.). Так же как и в периферических отделах, встречалась «перешнуровка» фолликулов. Фолликулы центральной зоны ЩЖ были высланы тироцитами кубической формы (рис. 4а). В среднем высота фолликулярных тироцитов центральной зоны была меньше, чем в периферической зоне, и меньше, чем в центральной зоне долей крыс контрольной группы и у самцов опытной группы (табл., рис. 4а). Ядра тироцитов имели преимущественно округлую форму. Их размеры были меньше, чем в тироцитах периферической зоны и не отличались от таковых в центральной зоне у крыс контрольной группы, однако были больше значений опытной группы самцов (табл. 1). Полость фолликулов была заполнена оксифильным, ШИК-положительным, более жидким, равномерно распределенным коллоидом, процентное содержание которого не отличалось значений контрольной группы, но было несколько меньшим, чем в фолликулах периферической зоны, однако большим чем в периферической зоне опытной группы самцов (табл., рис. 4а). Встречались фолликулы с полностью резорбированным коллоидом (рис. 4а). Это привело к снижению индекса Брауна (табл.).

Исследование тиреоидного статуса самок крыс показало, что у животных контрольной группы концентрация Т3 и сТ3 статистически значимо выше, чем у самцов. Через 6 недель потребления ДДТ в сыворотке у самок отмечалось статистически значимое снижение концентрации Т4 на 10%. Также выявлено снижение содержания Т3 и сТ3 на 14% и 17%, соответственно, по сравнению с контролем. Половые различия, характерные для контрольной группы сохранялись.

Изучение морфофункциональных особенностей самцов и самок крыс контрольных групп выявило ряд половых различий. У самок контрольной группы, по сравнению с группой самцов

отмечалось более крупные размеры фолликулов, большая высота фолликулярного эпителия и размеры ядер фолликулярных тироцитов как в периферических, так и в центральной зонах долей ЩЖ. При изучении гормонального статуса в сыворотке самок крыс контрольной группы было выявлено более высокое содержание Т3 и сТ3 по сравнению с самцами контрольной группы, что совпадает с литературными данными [9; 10; 11; 12; 13].

Сравнение морфофункционального состояния ЩЖ крыс опытных групп относительно контрольных показало, что характер изменений у самцов и самок не одинаков. Так, у самцов крыс, потреблявших ДДТ с рождения в течение 6 недель, отмечалось увеличение размеров фолликулов как в периферической, так и в центральной зонах долей ЩЖ. В фолликулярных тироцитах периферической зоны были выявлены признаки неэффективной резорбции и застоя коллоида. Отмечалось увеличение размеров тироцитов (преимущественно в центральной зоне) и уменьшение размеров их ядер. Следовательно, у самцов крыс опытной группы наблюдалось снижение процессов резорбции и расщепления тироглобулина, что приводило к уменьшению продукции Т4.

У самок отмечались меньшие размеры фолликулов, чем у самцов и самок контрольной группы, увеличилось содержание коллоида в них, снижение высоты фолликулярных тироцитов в центральной и увеличение ее в периферических зонах, и увеличение размеров ядер фолликулярных тироцитов, по сравнению с самцами. Это свидетельствует о том, что у самок крыс наблюдалось усиление функциональной активности фолликулярных тироцитов в периферической зоне долей, а также начальные признаки перестройки центральной зоны долей для увеличения количества фолликулов, что, вероятно, и обеспечило менее выраженное снижение продукции Т4 по сравнению с самцами. Также, было отмечено повышенное содержание Т3 в сыворотке самок. Такое же увеличение продукции Т3 у самок в отличие от самцов отмечено в работах других авторов, изучавших воздействие больших доз гербицидов на ЩЖ крыс [14], что свидетельствует о более быстром развитии реактивных изменений. Эти факты подтверждают, что как воздействие больших доз токсичных веществ, так и крайне низких доз эндокринных дисрапторов имеют половые различия в реагировании эндокринной системы.

#### **Выводы.**

Результаты исследования свидетельствуют о том, что длительное воздействие низких доз ДДТ приводит к структурным и функциональным изменениям ЩЖ самцов и самок крыс, приводящим к снижению продукции тироксина.

Длительное воздействие низких доз эндо-

кринного дисраптора вызывает у самок и самцов крыс разнонаправленные морфодинамические процессы в щитовидной железе, особенно в периферических зонах долей, обуславливающие формирование к пубертатному периоду паренхимы железы с отличными от контрольных животных половыми различиями в ее строении.

У самок крыс в отличие от самцов через 6 недель воздействия низких доз ДДТ появляются реактивные изменения, направленные на восстановление нормального тиреоидного статуса, о чем свидетельствует появление признаков повышенной функциональной активности фолликулярных тироцитов в периферической зоне долей, начало перестройки фолликулов в центральной зоне долей и усиление конвертации тироксина в более активную форму гормона трийодтиронин.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. McGrogan A., Seaman H., Wright J., de Vries C. *The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature // Clin. Endocrinol(Oxf).* 2008;69(5):687-96. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x.
2. Patrick L. *Thyroid disruption: mechanisms and clinical implications in human health // Altern Med Rev.* 2009;14 (4):326-46.
3. *State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012. United Nations Environment Programme and World Health Organization.* 2013. 260p.
4. Yaglova N.V., Yaglov V.V. *Izmeneniya produktsii tireoidnykh gormonov pri dlitel'nom vozdeystvii nizkikh doz endokrinnogo dizraptora dikhlordifeniltrikhloretana // Biomeditsinskaya khimiya.* 2014. T.60. vyp.6. S.655-660.
5. Yaglov V.V., Yaglova N.V. *Morfologicheskie i funktsional'nye izmeneniya shchitovidnoy zhelezy krysa pri dlitel'nom vozdeystvii nizkikh doz endokrinnogo dizraptora dikhlordifeniltrikhloretana // Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2014g. T.6. №4. S.55-61
6. Orton F., Rosivatz E., Scholze V., Kortenkamp A. *Widely used pesticides with previously unknown endocrine activity revealed as in vitro antiandrogens. Environ Health Perspect* 2011; 119(6): 794–800 DOI: 10.1289/ehp.1002895.
7. *Gigienicheskie trebovaniya bezopasnosti i pishchevoy tsennosti pishchevykh produktov. SanPin* 2.3.2.1078-01. 2008.
8. Yaglova, N.V. *Narusheniya sekretornogo tsikla follikulyarnykh tirotsitov i ikh korrektsiya tireotropnym gormonom pri eksperimental'nom sindrome netireoidnykh zabolevaniy // N.V. Yaglova // Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2011. T. 152. №8. S.215-219.
9. da Costa V., Moreira D., Rosenthal D. *Thyroid function and aging: gender-related differences. //*

*Endocrinol.* 2001 Oct;171(1):193-8.

10. Banu S., Aruldhas M. Sex steroids regulate TSH-induced thyroid growth during sexual maturation in Wistar rats. // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2002 (110):37-42.

11. Banu S., Arosh J., Govindarajulu P., Aruldhas M. Testosterone and estradiol differentially regulate thyroid growth in Wistar rats from immature to adult age. // *Endocrine Research* 2001 (27):447-463.

12. Banu S., Govindarajulu P., Aruldhas M. Developmental profiles of TSH, sex steroids, and their receptors in the thyroid and their relevance to thyroid growth in immature rats. // *Steroids* 2002(67):137-144.

13. Marassi M., Fortunato S., da Silva A., Pereira V., Carvalho D., Rosenthal D., da Costa V.

*Sexual dimorphism in thyroid function and type 1 iodothyronine deiodinase activity in pre-pubertal and adult rats.* // *J Endocrinol.* 2007 Jan;192(1):121-30.

14. Kobal S., Cebulj-Kadunc N., Cestnik V. Serum T3 and T4 concentrations in the adult rats treated with herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. // *Pflugers Arch.* 2000;440(5 Suppl):R171-2.

**Авторская справка:**

Следнева Юлия Петровна, аспирант лаборатории развития эндокринной системы ФГБНУ «НИИ морфологии человека», 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д.3; Телефон: 8(916) 449-53-53; E-mail: jsledneva@gmail.com