ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПИРЕТРОИДНЫХ ПЕСТИЦИДОВ НА МАТЕРИНУ НА РАЗВИТИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Исламова Шохиста Абдихалиловна – к.м.н., старший преподаватель
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В данной статье рассматриваются неблагоприятные последствия для эндокринной системы детей, рожденных от матерей, хронически подвергавшихся воздействию пестицидов во время беременности. Состояние окружающей среды стало серьезной глобальной проблемой, поскольку широкое использование химических веществ в промышленности, сельском хозяйстве и домашнем хозяйстве продолжает вносить значительный вклад в загрязнение окружающей среды. Среди этих химических веществ пестициды составляют значительную часть токсинов, загрязняющих окружающую среду. [2,3,10,15].*

Ключевые слова: *эндокринная система, органофосфаты, органохлорины, пиретроиды.*

ONAGA PESTITSIDLARINING PRENATAL TA’SIRIDA YANGI TUG‘ILGAN CHAQALOQLARDA QALQONSIMON BEZNING RIVOJLANISHI

Islomova Shoxista Abdixalilovna – t.f.n., katta o‘qituvchi
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. Ushbu maqola homiladorlik davrida pestitsidlarning surunkali ta’siri sharoitida onalardan tug‘ilgan bolalarning endokrin tizimi faoliyatini o‘rganadi. Atrof-muhit salomatligi jiddiy global muammoga aylandi, chunki sanoat, qishloq xo‘jaligi va uy xo‘jaligida kimyoviy moddalarning keng qo‘llanilishi atrof-muhitning ifloslanishiga sezilarli hissa qo‘shishda davom etmoqda. Ushbu kimyoviy moddalar orasida pestitsidlar atrof-muhitni ifloslantiruvchi toksinlarning muhim qismini tashkil qiladi [2,3,10,15].

Kalit so‘zlar: endokrin sistemasi, organofosfatlar, xlororganiklar, piretroidlar.

THE EFFECT OF PRENATAL MATERNAL EXPOSURE TO PYRETHROID PESTICIDES ON THYROID DEVELOPMENT IN NEWBORNS

Islamova Shokhista Abdikhalilovna – Ph.D., senior teacher
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Annotation. *This article explores the adverse effects observed in the endocrine systems of offspring born to mothers chronically exposed to pesticides during pregnancy. Environmental health has become a major global concern, as the widespread use of chemical substances in industry, agriculture, and households continues to contribute significantly to pollution. Among these chemicals, pesticides make up a substantial portion of environmental toxins. Despite their critical role in modern agriculture, pesticides can sometimes produce unexpected biological effects, particularly at low exposure levels effects that may not be seen at higher doses. One such consequence is the disruption of endocrine function, which can result in various harmful developmental outcomes.*

Key words*: Endocrine system, organophosphates, organochlorines, pyrethroids.*

Введение. Защита экологического здоровья населения стала одной из актуальных проблем глобального масштаба. Широкое использование различных химических продуктов в промышленности, в быту и в сельском хозяйстве приводит к загрязнению окружающей среды. Следует отметить увеличение типов и воздействия пестицидов. Выявление механизмов воздействия пестицидов через организм матери на развитие эндокринной системы поколения даст возможность предотвращения негативных последствий на развитие детей, а также создание методов их ранней диагностики и лечения. В связи с этим, среди дисфункций щитовидной железы так называемый «гипотиреоз матерей» (гестационный гипотиреоз или гипотиреоз при беременности) в последние годы привлекает внимание исследователей. Гипотиреоз у беременных, по данным различных источников, наблюдается у 2-2,5% всех беременных женщин и может проявляться как в субклинической, так и в манифестной форме. Исходя из вышеизложенных, оценка воздействия пиретроидных пестицидов во время беременности на постнатальное развитие поколения является одним из актуальных проблем специалистов.

Во всём мире проводятся научные исследования по совершенствованию мероприятий, направленных на предотвращение отрицательных последствий для потомства при хрониче-

ских воздействиях пестицидов на организм матери. В связи с этим особую научную значимость приобретают научные исследования направленные на выявление морфологических, морфометрических и ультраструктурных показателей щитовидной железы, оценку иммуногистохимическим методом пролиферативную активность и степень апоптоза клеток щитовидной железы у поколения, родившихся в условиях хронического воздействия пестицидов на организм матери, концентрацию маркеров гормонов щитовидной железы (Т4 и Т3) и гормона передней доли гипофиза (ТТГ) у матери и плода при хроническом воздействии пестицидов на организм матери, и разработка алгоритма эндокрин разрущающего действия хронического воздействия малых доз пестицидов на организм матери.

Цель исследования.

Оценка динамики постнатального развития щитовидной железы у потомства при воздействии пиретроидных пестицидов на организм матери в условиях беременности.

Материалы и методы исследования.

В комплексной оценке морфо-функциональных особенностей щитовидной железы у экспериментальных животных использовались морфологические, морфометрические, иммуногистохимические, иммуноферментные методы, трансмиссионная электронная микроскопия и статистические исследования.

Результаты и обсуждение.

Эксперименты осуществлены на не рожавших половозрелых крысах самках линии Вистар весом 150-180 г, самцы использованы только для оплодотворения. Затем самки были разделены на три группы по 45 особей в каждом. Первой группе крысам (опытная группа I) ежедневно перорально через зонд вводили фастокин, смешанный с физиологическим раствором, в дозе 8 мг/кг, что соответствует 1/100 от ЛД50 препарата. Второй группы (опытная группа II) –ежедневно перорально вводили в дозе 3,6 мг/кг, что соответствует 1/100 от ЛД50 препарата. Третьей группе крыс (контрольная группа) вводили равный объем стерильного физиологического раствора. В эксперименте было использовано 135 белых крыс (контрольная - 45, опытная - 90). Общее количество родившихся у них крысят составило 180 (контрольная группа - 60, опытная - 120). Потомство всех групп было подвергнуто эвтаназии под легким эфирным наркозом на 3, 7, 14, 21 и 30-е сутки после рождения.

После измерения массы щитовидной железы ее фиксировали в 10% нейтральном формалине или жидкостях Карнуа и Буэна, а после соответствующих процедур заливали в парафин. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для приготовления полутонких срезов кусочки органов фиксировали в 1,25% растворе глутаральдегида и заключали в смесь аралдита с эпоном. Полутонкие срезы (1 мкм) окрашивали метиленовым синим и основным красителем фуксином.

Для электронно-микроскопических исследований срезы органов фиксировались в 1,25% глутарового альдегида и 1% осмиевой кислоты в фосфатном буфере (pH 7,3). После обезвоживания материал помещался в смесь аралдита-эпон. Ультратонкие срезы готовились на «Ultratome – V» (LKB, Швеция) и контрастировались уранилом-ацетатом, свинцовым цитратом, после чего наблюдались в электронном микроскопе «JEM-100SX» (JEOL, Япония).

Морфометрические исследования проводились на парафиновых и полутонких срезах с использованием сетки Автандилова (Автандилов Г.Г., 1990). В некоторых случаях применялась компьютерная программа «Морфология-4» фирмы «Carl Zeiss Jena» (Германия). Для щитовидной железы были определены внешний и внутренний диаметр фолликулов, площадь коллоида и эпителия, высота тироцитов, количество тироцитов в одном фолликуле, а также площадь эпителия между фолликулами и соединительной ткани стромы.

Для оценки уровня пролиферации и апоптоза клеток в эндокринных железах использовался иммуногистохимический метод. Пролиферирующие клетки выявляли с помощью моноклональных крысиных антител к маркерному субстрату Ki-67, а апоптотические клетки выявляли с помощью моноклональных крысиных антител к Bcl-2 (Thermo Scientific, США). Выявление пролиферирующих и апоптотических клеток проводили на парафиновых срезах щитовидной железы с использованием комплекса UltraVision (Thermo Scientific, США). Срезы окрашивали метиленовым синим или нейтральным красным.

Определение маркеров тиреоидных гормонов проводили в сыворотке крови животных. После эвтаназии животных кровь собирали в сухие стерильные пробирки и полученную сыворотку крови использовали для определения концентрации гормонов. Содержание тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) и тиреотропина (ТТГ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием специального набора фирмы «Human» (Германия) и спектрофотометра «Singl» (Германия). Тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3), тиреотропин (ТТГ) выражали в МЕ/л.

Статистический метод. Все числовые данные были обработаны методом вариационной статистики. Расчеты и статистический анализ проводились с использованием пакета статистических программ Windows. Все данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (SD).

Фипронил – 4% концентрат эмульсии, полученный от узбекско-германского совместного

предприятия «Euro-Team». Активным веществом препарата Фипронил является производное бензопиразола с молекулярной массой 437,2, плохо растворяется в воде, но хорошо растворяется в органических растворителях. Препарат стабилен при pH 5-7, но гидролизуется при pH 9. На основании проведенных токсикологических исследований специалистами предложены дозы ЛД50 препарата для различных животных (мышей, крыс, кроликов). По токсикологической классификации веществ препарат относится к группе умеренно токсичных (III класс опасности) при приеме внутрь. Определены классы токсичности пестицидов и обоснованы дозы, используемые для дальнейших экспериментов. Острые токсикологические исследования на белых крысах показали, что смертельная доза составляет 360 мг/кг.

«Фастокин» 29% к.э. (производство Китай) зарегистрирован в Республике Узбекистан под номером 0202-10 (дезинсекция). Инсектицид «Фастокин» 29% к.э. представляет собой жидкость белого или светло-желтого цвета без запаха. Действующие вещества: альфа-циперметрин, тетраметрин, пиперонилбутоксид и пирипроксифен. Способ применения: распылением рабочего раствора в воздухе в виде аэрозоля. При попадании в организм подопытных животных «Фастокин» 29% к.э. по показателям острой токсичности относится к III классу опасности.

Таким образом, установлено, что оба препарата не накапливаются в организме, хотя и оказывают токсическое действие через разные механизмы. Информация об уровне их опасности и воздействии на окружающую среду показала необходимость принятия мер безопасности при использовании пестицидов.

Паренхима щитовидной железы состоит из сформированных фолликулов различных размеров. По периферии железы фолликулы достаточно крупные, содержат различное количество коллоида. В центре железы преимущественно выявлялись мелкие, формирующиеся фолликулы и межфолликулярные эпителиальные островки. Данная морфологическая картина щитовидной железы была характерна как для контрольных, так и для опытных групп новорожденных крыс. Дальнейшая динамика роста и становления щитовидной железы имела однотипный характер во всех группах исследованных животных. Она проявлялась в увеличении размеров железы в целом, возрастании числа средних и крупных фолликулов, уменьшении числа и размеров межфолликулярных эпителиальных островков. К 21 и 30 суткам после рождения щитовидная железа практически была окончательно сформирована. Паренхима железы в основном содержала фолликулярные комплексы из фолликулов малых, средних и крупных размеров. При этом крупные и средние фолликулы располагались преимущественно по периферии щитовидной железы, а в центре органа встречались в основном малые фолликулы и межфолликулярные островки.

Электронно-микроскопически фолликулы щитовидной железы контрольных животных во всех сроках наблюдения имели типичное строение. Тироциты контрольных животных находились на различных стадиях секреторного цикла и в целом характеризовались ультраструктурными признаками высокой активности синтетического и лизосомального аппаратов. Цитоплазма отдельных тироцитов содержала значительное количество цистерн зернистой эндоплазматической сети (ЗЭС). В некоторых клетках профили ЗЭС были расширенными. Ядра клеток располагались в центре или были несколько смещены к базальной части тироцита. Апикальная поверхность клеток содержала немногочисленные короткие микроворсинки. Под апикальной плазмалеммой располагались лизосомы размерами 0,2-0,4 мкм, число которых варьировало в зависимости от фазы секреторного цикла тироцита.

Электронно-микроскопические исследования щитовидной железы потомства опытных животных показали наличие определенных субмикроскопических изменений, свидетельствующих о нарушениях тех или иных фаз секреторного цикла тироцитов. В стенке фолликулов часто обнаруживались клетки с выраженными признаками дезорганизации профилей ЗЭС в виде их чрезмерного расширения и снижения плотности внутреннего содержимого. Цитоплазма отдельных тироцитов выглядела как гигантская вакуоль со светлым содержимым, ядро и немногочисленные органеллы были оттеснены к периферии клетки. Часто обнаруживались тироциты с выраженным набуханием митохондрий, с просветлением их матрикса и дезорганизацией крист.

В норме, в физиологических условиях, тироциты характеризуются наличием хорошо развитых органелл, ответственных за синтез тиреоглобулина. Прежде всего, это касается достаточно хорошо развитых структур ДЭТ в тироцитах животных контрольной группы. Однако чрезмерное расширение и дезорганизация цистерн ДЭТ, а также снижение плотности их внутреннего содержимого были выявлены только у поколения крыс опытной группы. Подобные ультраструктурные изменения тироцитов при токсическом воздействии описаны рядом исследователей и интерпретируются как признак нарушения синтеза тиреоглобулина и его транспорта в фолликулярное пространство. Несомненно, обнаруженные нами субмикроскопические изменения также можно считать показателями нарушения синтетической и секреторной активности тироцитов.

Таким образом, проведенные исследования позволили раскрыть структурно-функциональные механизмы влияния пестицидов, вводимых в малых дозах через организм матери, на формирование эндокринной системы потомства в раннем постнатальном периоде. На основании полученных результатов создан алгоритм, отражающий основные этапы патогенеза воздействия пестицидов на организм матери и потомства (см. Рис. 4).

В результате этого процесса пестициды, попадая в организм матери, оказывают прямое токсическое воздействие на формирование эндокринной системы потомства. Эти воздействия привели к нарушению развития эндокринной системы у потомства и, как следствие, развитию у них вторичного гипотиреоза. Эти эффекты, в свою очередь, вызывали нарушение баланса (дисбаланс) между пролиферацией клеток и апоптозом, снижение скорости роста и формирования эндокринных органов у потомства и, в конечном итоге, нарушение гормонального гомеостаза у потомства.

Выводы.

1. Впервые выявлены нарушения механизмов структурно-функциональных взаимоотношений в формировании щитовидной железы под влиянием пестицидов (фастоцина и фипронила) в раннем постнатальном периоде, в частности замедление темпов роста и формирования фолликулов, являющихся структурно-функциональной единицей щитовидной железы, было более выражено под влиянием фастоцина, относительно влияния фипронила, на всех сроках исследования отмечены низкие относительные показатели тироцитов, которые свидетельствуют о снижении секреторной активности клеток, а также выявлены показатели нарушения синтетической и секреторной активности в тироцитах.

2. Основная роль в механизме токсического действия пестицидов на эндокринную систему принадлежит нарушению баланса между пролиферацией клеток и апоптозом, что связано не только с прямым токсическим действием препаратов, но и с вторичным гипотиреозом, развивающимся у матери и потомства. Это, в свою очередь, привело к замедлению роста и формирования эндокринных органов и нарушению гормонального гомеостаза у потомства. Этот процесс требует раннего выявления гипотиреоза у беременных женщин и новорожденных.

3. Несмотря на увеличение концентрации тиреотропного гормона гипофиза, установлено, что количество тиреоидных гормонов Т3 и Т4 снизилось, что указывает на связь длительного воздействия низких доз пестицидов с замедлением темпов роста и нарушением функции щитовидной железы у беременных крыс и их потомства.

4. Формирование патогенеза эндокринразрушающего пестицидов позволило разработать методы прогнозирования токсического действия пестицидов в ранний период. Это, в свою очередь, послужило основой для повышения эффективности профилактики и лечения начальных последствий отравления пестицидами в период беременности и раннего детства, а также существенного сокращения сроков нетрудоспособности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sh.A. Islomova, N.S. Tukhtaev, "Growth and formation of the thyroid gland in offspring under maternal hypothyroidism conditions," XXI International Medical-Biological Conference of Young Researchers "Fundamental Science and Clinical Medicine – Man and His Health," April 14, 2018, St. Petersburg State University.

2. N.B. Zokirova, Sh.A. Islomova, "Impact of prolonged exposure of pyrethroid pesticides on the thyroid function of pregnant rats and their offspring," "Medicine of the Silk Road of the 21st Century: Modern Development Vector," Tashkent – 2020, April 20.

3. N.B. Zokirova, Sh.A. Islomova, N.B. Utepaova, N.K. Tukhtaev, "Use of modern innovative methods for studying postnatal morphogenesis of the endocrine and immune systems under pesticide exposure," International Scientific-Practical Conference, Samarkand, May 6, 2021.

4. N.B. Utepaova, S.N. Tukhtaev, Sh.A. Islomova, "Postnatal development of the thyroid gland and immune organs in offspring under intrauterine pesticide exposure," XXIV International Medical-Biological Conference of Young Researchers "Fundamental Science and Clinical Medicine – Man and His Health," April 24, 2021, St. Petersburg State University.

5. Sh.A. Islomova, N.B. Utepaova, S.N. Tukhtaev, "Postnatal development of the endocrine and immune organs of offspring under intrauterine pesticide exposure," "New Problems in Medical Science and Perspectives for Their Solutions," dedicated to the 30th Anniversary of the State Independence of the Republic of Tajikistan and the Years of Rural Development, Tourism, and Folk Crafts (2019-2021), with international participation, Dushanbe, April 30, 2021.

6. Sh.A. Islomova, N.B. Zokirova, "Postnatal development of the thyroid gland in offspring under intrauterine exposure to pesticides," "Innovative Approaches to the Urgent Problems of Medicine," 2022, Republic and International Young Scientists Scientific-Practical Conference, Andijan, May 12, 2022.

7. Sh.A. Islomova, N.B. Zokirova, M.B. Saifutdinova, "Toxic effects of pesticides on the endocrine system of offspring exposed through the maternal body during pregnancy and lactation," "New Day in

Medicine" Scientific-Referative, Spiritual-Educational Journal.

8. Zokirova N.B., Islomova Sh., "Growth and formation of the thyroid gland in offspring obtained under conditions of maternal hypothyroidism," "Modern Medicine Through the Eyes of Young Scientists," 50th Republican Scientific-Practical Online Video Conference of the Student Scientific Society, dedicated to "The Year of Ensuring Human Interests and Strengthening Mahalla."

9. Islomova Sh.A., "Destructive effects of pesticides on the endocrine system of offspring under the conditions of their exposure through the mother's body during pregnancy and lactation," *Iqro Junali*, 2023.

10. Islomova Sh.A., Zokirova N.B., "Growth and formation of the thyroid gland in offspring obtained under conditions of maternal hypothyroidism," *Bulletin of Fundamental and Clinical Medicine*, 2022.

11. Khalikov P.Kh., Daminov A.O., Islomova Sh.A., Khusainova H.Zh., "Influence of Pesticides on Cytogenetic Effects," International Scientific Conference on "New Scientific Trends and Challenges," February 20, Rome, Italy.

12. Islomova Sh.A., Khamzaeva N.T., Olimjonova G.O., Khusainova Kh.J., "Growth and formation of the thyroid gland in offspring obtained under conditions of maternal hypothyroidism," E-Global Congress Hosted Online from Dubai, U.A.E., E-Conference, April 30, 2023.

13. Islomova Sh.A., Olimjonova G.O., "Toxic effects of pesticides on the endocrine system of offspring exposed through the maternal body during pregnancy and lactation," *TMA Bulletin*, No. 4, 2024.

14. Islomova Sh.A., "Toxic effects of pesticides on the endocrine system of offspring exposed through the maternal organism during pregnancy and lactation," *Fundamental and Clinical Medicine Information*, 2022.

15. Islomova Sh.A., Olimjonova G.O., "Postnatal development of the thyroid gland in offspring under pyrethroid pesticide exposure," *Iqro Junali*, 2023.

16. Islomova Sh.A., Khusainova H.J.B., Olimjonova G.O., "The toxic effect of pesticides through the maternal organism on postnatal generation in the thyroid glands," *International Journal of Medical Sciences and Clinical Research.*

17. Islomova Sh.A., Khamzaeva N.T., Khusainova Kh.Zh., Olimjonova G.O., "Postnatal development of the thyroid gland under fetal exposure to low doses of pyrethroid pesticides," *Monograph.*