

Sergiyenko L. Yu., Yakovtsova I. I., Sokolova S. S., Postnikov V. A. Пассивное табакокурение и редуцированное питание беременных – факторы антенатального программирования отклонений сомато-полового развития и структурно-функциональных нарушений в щитовидной железе потомков = Passive smoking and the reduced feeding of pregnant - factors of antenatal programming deviations of somato-sexual development and the structural and functional disorders of the thyroid gland. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(2):64-76. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.45835>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3378>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/713297>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 01.01.2016. Revised 12.01.2016. Accepted: 31.01.2016.

ПАССИВНОЕ ТАБАКОКУРЕНИЕ И РЕДУЦИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ – ФАКТОРЫ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ ОТКЛОНЕНИЙ СОМАТО-ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПОТОМКОВ

PASSIVE SMOKING AND THE REDUCED FEEDING OF PREGNANT - FACTORS OF ANTENATAL PROGRAMMING DEVIATIONS OF SOMATO-SEXUAL DEVELOPMENT AND THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DISORDERS OF THE THYROID GLAND

**Л. Ю. Сергиенко¹, И. И. Яковцова², С. С. Соколова^{1,2}, А. В. Постников³
L. Yu. Sergiyenko¹, I. I. Yakovtsova², S. S. Sokolova^{1,2}, V. A. Postnikov³**

**¹ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. .В. Я. Данилевского
НАМН Украины», Харьков;**

²Харьковская академия последипломного образования, Харьков

³КУОЗ "Областная детская клиническая больница №1"

**¹ SI "V.Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of
Ukraine", Kharkiv;**

² Kharkiv Medical Postgraduate Academy;

³Regional Children's Hospital №1 Ukraine, Kharkiv

Abstract

Today proved that the cause of many diseases are unfavorable conditions for the development of the fetus in the womb, caused by exposure to pregnant the toxicants of exogenous nature, which include nicotine, and a violation of its feeding. However, the literature does not answer the question - what is the impact of smoking on pregnant thyropathies development in the offspring. In an experimental model of the combined effects of passive smoking and to reduce energy intake food rats during pregnancy found that their descendants are characterized by a high percentage of deaths in the first months of life, delay physical and sexual development, and at 6 months of age, one-third of the children observed obesity. At the same time, in the offspring of mothers treated with cigarette smoke and having a reduced power during pregnancy, disturbed the dynamics and character formation histostructure and hormonal activity of the thyroid gland. This characteristic becomes microfollicular type of gland structure with hyperthyroidization during puberty, which is

replaced by a hypothyroid state, destruction of the parenchyma, the appearance of lymphoid infiltration.

Key words: smoking, pregnancy, thyroid gland, offspring.

Реферат

Сегодня доказано, что причиной многих заболеваний являются неблагоприятные условия развития плода в утробе матери, вызванные воздействием на беременную токсикантов экзогенной природы, к которым относятся никотин, и нарушением ее питания. Но в литературе нет ответа на вопрос - каково влияние курения беременных на развитие тиреопатий у потомков. На экспериментальной модели комбинированного воздействия пассивного курения и снижения калоража питания крыс в течение беременности установлено, что для их потомков характерны высокий процент гибели в первые месяцы жизни, задержка соматического и полового развития, а в 6-месячном возрасте у трети потомков наблюдается ожирение. Одновременно, у потомков матерей обработанных дымом сигарет и имеющих редуцированное питание при беременности, нарушается динамика и характер формирования гистоструктуры и гормональной активности щитовидных желез. При этом характерным становится микрофолликулярный тип строения железы с гипертиреозидизацией в перипубертатном периоде, которая сменяется гипотиреозидным состоянием, деструкцией паренхимы, появлением лимфоидной инфильтрации.

Ключевые слова: табакокурение, беременность, щитовидные железы, потомки.

Сегодня абсолютно доказано, что причиной многих тяжелых хронических заболеваний взрослых являются не только генетическая предрасположенность или влияние вредных для здоровья факторов внешней среды, но и неблагоприятные условия для плода в утробе матери. В норме тесная анатомо-физиологическая связь матери и плода, осуществляемая плацентой, обеспечивает в антенатальном периоде развитие нового организма адекватно срокам гестации. При этом результатом нарушений в системе «мать-плацента-плод», согласно известной теории Дж. Баркера [1], могут быть изменения в фенотипе плода, что и является предпосылкой для появления во взрослой жизни патологических симптомов, синдромов и даже полной клинической картины целого ряда заболеваний. С каждым годом список таких «эмбрионально детерминированных» заболеваний расширяется и сегодня в него входят сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь, ожирение, патология репродуктивной сферы, остеопатии, ряд нервно-психических расстройств [2].

Исходя из утверждения того, что причина эмбриональной детерминации многих хронических болезней взрослых заключается в негативном воздействии определенных факторов внешней среды на беременную и последующее трансплацентарное модулирующее влияние изменений в ее организме на эпигеном плода [3], теория Дж. Баркера концентрирует внимание исследователей на поиске и изучении тех факторов внешней среды, которые могут оказывать воздействие через материнский организм на ребенка в самый критический период его жизни, которым является период внутриутробного развития [4].

Установлено, что к таким факторам относятся голодание и стресс матерей во время беременности [5-9]. В указанных ситуациях в плазме крови беременной значительно повышается концентрация глюкокортикоидов, которые, преодолевая плацентарный барьер, насыщают организм плода и эпигенетическим путем изменяют реализацию генетической программы развития его функциональных систем, создавая патогенетическую основу для манифестации многих заболеваний на этапах жизни, значительно отдаленных во времени от момента рождения.

В современном социуме, несмотря на хорошо известные негативные последствия для здоровья, широко распространено табакокурение. Курением сигарет злоупотребляют даже беременные и кормящие женщины, часто сочетая его с ограничением питания с целью сохранения стройности фигуры. В связи с этим в научной литературе последних лет появилось значительное количество сообщений о влиянии табакокурения как на организм самой беременной, так и о последствиях никотиновой интоксикации для плода [10]. Эпидемиологически и экспериментально подтвержден феномен задержки роста плода в утробе курящей женщины, доказан высокий риск развития ожирения, гипертензии, сахарного диабета 2 типа, хронических обструктивных процессов в легких, склонности к инфекционным заболеваниям, а так же частые проявления у них так называемого синдрома внезапной смерти младенцев [11, 12].

Постоянно растущее в разных странах количество тиреоидной патологии, не связанной с недостаточностью ряда микроэлементов в среде обитания, сделало актуальным вопрос о связи этих заболеваний с употреблением табака. При этом объектом ряда исследований явилась тиреоидная система как самой курящей беременной женщины, так и ее плода. В подавляющем большинстве – это клинические наблюдения, направленные на изучение изменений тиреоидного статуса беременной

под влиянием никотина, исходов беременности и уровня обеспеченности организма плода тиреоидными гормонами при рождении [13].

В то же время данные и о структурно-функциональных изменениях в отдаленные сроки после рождения в ЩЖ, их сомато-половом развитии и жизнеспособности потомков матерей, курящих во время беременности, в литературе практически отсутствуют. Не имеется также научной информации относительно того, усугубляет ли умеренное уменьшение калоража питания беременных негативное воздействие материнского курения на тиреоидную систему плода и развитие тиреопатий в его последующей жизни.

Поиск ответа на указанные вопросы составил цель данного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были самцы и самки крыс популяции Вистар разного возраста, потомки первого поколения, полученные от контрольных (интактных) самок (гр. 1) и самок, подвергнутых воздействию сигаретного дыма на фоне снижения калоража суточного питания (гр. 2). Исследование проведено в соответствии с национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных (Украина, 2001), которые согласуются с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985). Интактных самок, после установления факта оплодотворения, содержали в стандартных условиях вивария на рациионе, рекомендованном для этого вида животных, и питьевом режиме *ad libitum* [5]. У самок крыс из гр. 2 на протяжении всей беременности объем суточного рациона был уменьшен на 30% при сохранении качественного состава. У этих же животных ежедневно воспроизводили ситуацию так называемого «пассивного курения» путем помещения самок в герметически закрытую стеклянную камеру объемом около 500см³ при $t 23\pm 1^{\circ}\text{C}$ и 5-60% относительной влажности, в которой происходило полное сгорание одной сигареты в течение 8-10 минут. Использовали сигареты коммерческого бренда, содержащие 0,7 мг никотина и 11 мг смол и считающихся сигаретами средней крепости. Наблюдали за ходом беременности и родов, подсчитывали количество крысят и соотношение самцов и самок в помете, взвешивали новорожденных. В 30-дневном возрасте животных-потомков, распределив по половому признаку и массе тела, размещали по 4-5 особей в стандартной клетке. Для оценки физического и полового развития потомков животных взвешивали каждые 7 дней (с 1 по 30 сутки жизни), а также в возрасте 40, 60, 90 суток, 6 месяцев, оценивали показатели массы

тела, соматического и полового развития. В возрасте 5, 40 суток и 6 месяцев часть животных из обеих групп вывели из эксперимента путем быстрой декапитации. Были собраны образцы крови для определения уровня тиреоидных гормонов, а также отсепарированы ЩЖ для проведения гистологического исследования. ЩЖ заливали в парафин. Гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, исследовали с помощью светового микроскопа "Primo Star" (Zeiss, Германия). Уровни тиреоидных гормонов T_3 , T_4 и тиреоглобулина (ТГ) в плазме крови были определены иммуноферментным методом, используя соответствующие стандартные коммерческие наборы производства ОАО «Компания АлкорБио» (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация) Данные, полученные от потомков подопытных самок, сравнивали с результатами интактных животных, используя t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

От 29 экспериментальных самок получили 181 крысенка; из них самцов - 88, самок - 93. При рождении средний вес крысят мужского и женского пола достоверно не отличался от показателей контрольной группы. Так, вес самок гр. 2 составили $5,5 \pm 0,1$ г против $5,5 \pm 0,3$ гр. 1, а масса самцов из гр. 2 составляла $5,7 \pm 0,1$ г против $6,3 \pm 0,4$ г гр. 1. В первые трое суток было отмечено 18% гибели крысят от общего количества новорожденных гр. 2. В общем, в течение первого месяца жизни выжило 70% крысят этой группы, в то время как выживаемость крысят из гр. 1 составила 100%. Начиная с 7 и до 30 суток, отмечено очень значительное отставание в массе тела самцов и самок-потомков гр. 2 ($p < 0,05$). На протяжении следующих 5 мес., до 6-месячного возраста, также отмечалось существенное отставание потомков гр. 2 обоих полов в наборе массы тела. Так, в возрасте 6 мес. самки гр. 2 имели массу $162 \pm 4,1$ против $177,7 \pm 7,9$ у гр. 1 ($p < 0,05$), а масса самцов гр. 2 составляла $190,5 \pm 6,2$ г против $213,4 \pm 10,9$ у гр. 1 ($p < 0,05$).

У потомков первого поколения обоих полов, полученных от самок гр. 2, наблюдалась задержка соматического развития по сравнению с потомками гр. 1, о чем свидетельствуют следующие показатели: срок отлипания ушек ($4,1 \pm 0,2$ сутки - гр. 1 против $3,4 \pm 0,2$ суток - гр. 1 ($p < 0,05$)), появление первичного волосяного покрова ($4,2 \pm 0,1$ сутки - гр. 2 против $3,7 \pm 0,2$ суток - гр. 1 ($p < 0,05$)) и открытие глаз ($18,4 \pm 0,2$ сутки - гр. 2 против $16,1 \pm 0,2$ суток - гр. 1 ($p < 0,05$)), а также полового созревания у крысят гр. 2 по сравнению с крысятами гр. 1: опущение яичек в гр. 2 наблюдали на 26,7

$\pm 0,4$ сутки против $22,9 \pm 0,2$ суток в гр. 1 ($p < 0,05$), открытие влагалища в гр. 2 происходило на $50,2 \pm 2,3$ сутки против $43,8 \pm 0,3$ суток в гр. 1 ($p < 0,05$).

После 6 месяцев потомки гр. 2 догнали по массе тела своих сверстников из гр. 1 и уже в 6,5 месяцев около 30% самок из гр. 2 имели массу тела в 1,3-1,5 раза большую, чем у таких же крыс из гр. 1.

Изучение концентрации тиреоидных гормонов и тиреоглобулина в плазме крови позволило убедиться в наличие отличий этих показателей между исследуемыми группами уже у новорожденных животных. При этом общей тенденцией для 5-дневных крысят из 2-ой группы было статистически значимое ($p < 0,02$) повышение концентрации T_3 и T_4 с одновременным подъёмом уровня ТГ ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими показателями гр. 1. Разбив пул 5-дневных потомков самок, подвергавшихся никотиновой интоксикации и одновременно имевших сниженный объём питания на две группы, а именно, на группу с нормальной массой тела при рождении (гр. 2а) и с низкой массой тела при рождении (гр. 2б) мы отметили, что самый высокий показатель концентрации T_4 в этом возрасте, по сравнению с интактными потомками, был у самцов с низкой массой тела ($34,5 \pm 10,55$ нмоль/л у гр. 2б против $14,30 \pm 4,35$ нмоль/л у гр. 1, ($p < 0,02$)). В это же время для самок повышение, по сравнению с контрольными, концентрации T_3 и T_4 характерно для животных с нормальной массой тела. Хотя у этих самок абсолютные показатели уровней T_3 и T_4 ниже, чем у полученных самцов ($p < 0,05$).

Подъём концентраций в плазме крови, характерный для крысят гр. 2б сопровождается повышением уровня ТГ, при этом данный показатель был постоянно более высоким у самцов, чем у самок.

Гистологическое изучение ЩЖ 5-7 дневных крысят показало, что у интактных потомков независимо от пола, железа выглядит, как сформированный орган, имеющий оболочку и мало развитую, представленную нежными тонкими прослойками соединительной ткани, строму. Паренхима железы интактных крысят в этом возрасте – это скопление мелких и очень мелких фолликулов или коротких тяжёлых эпителиальных клеток неправильно округлой формы. Тиреоциты в составе фолликулов имеют преимущественно кубическую форму, круглые центрально расположенные ядра с контурирующимися ядрышками и слегка зернистой нуклеоплазмой. Большая часть фолликулов содержит небольшое количество коллоида, усиление прозрачности которого возле апикальных участков тиреоцитов указывает на секреторную активность железы. Фолликулы расположены довольно плотно. Интерфолликулярного эпителия

мало. На периферии железы располагаются фолликулы в 1,5-2 раза больших размеров, чем в центральных областях.

В то же время, структурная организация ЩЖ крысят из гр. 2 на 5 день после рождения развита значительно хуже: фолликулы, в основном мелких размеров, встречаются только под капсулой органа, большая часть тироцитов образует скопления и клеточные тяжи; ядра клеток уплотнены, цитоплазмы мало. В центральной части органа находятся довольно широкие прослойки соединительной ткани. В то же время за 2-3 дня структура ЩЖ у животных этой группы изменяется: у животных обоего пола с нормальной массой тела появляется значительное количество структурно оформленных и содержащих коллоид фолликулов, хотя преобладает неорганизованный интерфолликулярный эпителий. Но у животных, которые отстают в наборе массы тела фолликулярная структура железы почти отсутствует, а тироциты образуют поля и тяжи клеток неправильной формы с уплощенными ядрами.

На 40-ой день жизни животных в интактной группе как самцов, так и самок, концентрация йодированных гормонов возрастает более, чем в 2 раза по сравнению с 5-7-дневными животными. При этом половых различий в концентрации T_3 и T_4 у 40-дневных интактных крысят нет, а вот уровень ТГ у самок этой группы в 2 раза ниже, чем у самцов из тех же пометов, (ТГ самцов гр. 2 $8,2 \pm 0,8$ нг/мл против $3,0 \pm 1,1$ нг/мл у самок, $p < 0,05$). Концентрация йодированных гормонов у потомков обоих полов, полученных от подопытных крыс, в возрасте 40 дней значительно превосходят показатели интактных потомков соответствующего возраста и пола ($p < 0,05$). Особенно высокая концентрация T_4 присуща в этом возрасте самкам подопытной группы со сниженной массой тела. Их показатель достоверно превосходит показатель уровня T_4 у всех 40-дневных самцов из гр. 2 ($p < 0,05$) и в 4,5 раза выше, чем у самок этого же возраста, но с нормальной массой тела и полученных от интактных матерей (T_4 самки гр. 2 с низкой массой тела - $142,6 \pm 40,6$ нмоль/л против $25,5 \pm 12,4$ нмоль/л - самки гр. 2 с нормальной массой тела, ($p < 0,02$). В этом возрасте отмечена следующая закономерность: низкая масса тела и у самок и у самцов коррелирует с высоким, значительно превосходящим показатели интактной группы, уровнем T_4 . T_3 при этом, практически, не меняется. Исключением являются самки гр. 2 с нормальной массой тела, у которых наблюдается самый низкий T_3 ($2,5 \pm 0,8$ нмоль/л) и самый высокий ТГ ($18,85 \pm 13,04$ нмоль/л)

Микроструктура ЩЖ 40-дневных интактных животных указывает на то, что орган практически сформирован. При этом, структурной его единицей является

фолликул типичного строения. Фолликулы разных размеров, в центре мелкие, представленные 4-6 эпителиальными клетками; под органной оболочкой - более крупные, заполненные коллоидом. Интерфолликулярного эпителия мало. У животных гр. 2 в этом возрасте ЩЖ тоже имеет фолликулярную структуру. Кубическая форма тиреоцитов, жизнеспособные ядра, вакуоли рассасывания коллоида - все это свидетельствует об активной гормонсинтезирующей и гормонсекретирующей функции ЩЖ у этих животных. У многих животных данной группы в этом возрасте отмечено значительное количество интерфолликулярного эпителия и подушек Сандерсона, что свидетельствует об активных процессах роста железы.

Вместе с тем у самок этого возраста со сниженной массой тела в отдельных участках железы наблюдаются выраженные деструктивные изменения функционального эпителия: ядра тиреоцитов уплотняются, клеточные оболочки разрушаются, клетки "сливаются", количество фолликулярного коллоида резко уменьшается. Фолликулы теряют свою форму и превращаются в скопление апоптозно измененных клеток. Местами, среди таких деструктивно измененных тиреоцитов наблюдаются поля лимфоцитарной инфильтрации. ЩЖ самцов этого возраста, у которых масса тела была значительно ниже, чем у других их сверстников из гр. 2, характеризуются сильным разрастанием стромы, небольшим количеством оформленных фолликулов и большими полями структурно неорганизованного эпителия.

По достижении животными обеих групп 6-месячного возраста было отмечено, что у интактных потомков мужского пола концентрация T_4 статистически достоверно повысилась, достигнув величины $42,150 \pm 1,25$ нмоль/л против $38,6 \pm 0,7$ нмоль/л в 40-дневном возрасте ($p < 0,05$), а у самок осталась, практически, без изменений и была как и раньше ниже, чем у самцов. В подопытной группе самцов у животных с нормальным весом тела концентрация T_4 была, в среднем, на 10 единиц меньше, чем у интактных, но выразительно ($p < 0,05$) превосходила показатели потомков этой группы с высокой массой тела. Наоборот, у самцов гр. 2 с низким весом уровень T_4 был даже больше, чем у интактных животных ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что средняя концентрация T_3 у всех самцов 6-месячного возраста была одинаковой (около $2,5 \pm 0,25$ нмоль/л). Самки гр. 2, имевшие вес, соответствующий 6-месячному возрасту, имели концентрацию T_4 такую же, как и у интактных самок того же возраста. T_3 при этом также, практически, не менялся. Колебания показателей массы подопытных самок в 6-месячном возрасте,

как в сторону повышения, так и снижения, сопровождалось ростом среднего показателя концентрации T_4 и падением уровня T_3 при практически неизменном ТГ.

Исследование микроструктуры 6-месячных крыс - потомков интактных матерей показало их мелкодольчатое строение. При этом площадь отдельных долек у самцов несколько больше, чем у самок, поскольку у последних стромальные элементы более развиты. У всех животных этого возраста паренхима железы представлена сформированными фолликулами, имеющими овально-округлую, а иногда вытянутую или неправильную форму. Стенки фолликулов образованы тиреоцитами кубической и цилиндрической формы, в большинстве случаев одинаковой высоты в одном фолликуле за счет чего внутренние границы полости фолликулов четко очерчены. Базальные мембраны фолликулов, в состав которых входит тончайшая прослойка соединительной ткани и фиброциты, в большинстве случаев выражена четко. В то же время клеточные мембраны тиреоцитов окрашиваются слабо. Цитоплазма тиреоидных эпителиальных клеток слабо оксифильна. Округлые, слегка зернистые, ядра располагаются или в центре клетки, или находятся ближе к ее наружной мембране. В цитоплазме тиреоцитов имеются светлые участки, свидетельствующие об активном процессе трансцеллюлярного выведения T_4 и ТГ в кровеносное русло. Интерфолликулярного эпителия мало. Изредка в интерфолликулярном эпителии у самок наблюдается лимфоцитарная инфильтрация.

Гистологическая структура ЩЖ потомков подопытных крыс имеет определенные особенности. Так, у самцов-потомков 6-месячного возраста, которые имели нормальный вес при рождении, площадь отдельных долек паренхимы увеличивается; дольки состоят из значительно большего числа фолликулов. При этом фолликулы имеют в 2-5 раз меньше размер, чем у соответствующих интактных животных. Фолликулов среднего размера очень мало, а крупные отсутствуют даже на периферии железы. Микрофолликулы, в основном, имеют обычную структуру. Иногда наблюдается интрафолликулярный рост тиреоцитов. Интерфолликулярного эпителия немного. Местами можно видеть небольшие очаги лимфоидной инфильтрации.

У 6-месячных самок - потомков подопытных крыс, родившихся с нормальным весом, направленность изменений в паренхиме ЩЖ - аналогична: преобладают микрофолликулы, одновременно с большими участками недифференцированного эпителия. Иногда эти участки составляют, практически всю дольку. В межфолликулярных пространствах находятся обширные участки деструктивно измененных (гибнущих) фолликулов. В этих же местах наблюдается обильная

лимфоидная инфильтрация. Фолликулы, сохранившие структуру, демонстрируют признаки функционального застоя и интрафолликулярного роста тиреоцитов.

У самцов с малым весом при рождении – потомков подопытных матерей преобладают фолликулы средних размеров, а под капсулой встречаются крупные фолликулы. Эпителий фолликулов – кубический или цилиндрический, набухший. Плотность коллоида незначительная, что указывает на активное функционирование железы. Часто встречаются поля недифференцированного эпителия. Поскольку в таких местах наблюдается лимфатическая инфильтрация, можно сделать вывод об активной локальной деградации фолликулов, рассасывании тиреоглобулина и гибели тиреоцитов.

Обзор гистологических срезов ЩЖ самок гр. 2б, но превышающих по массе тела своих сверстников, свидетельствует о сильном развитии стромальных элементов и мелкодольчатом строении железы этих животных. Паренхима железы представлена преимущественно фолликулами средних размеров. Эпителий функционально активный, коллоид жидкий. Поля интерфолликулярного эпителия небольшие. Чаще, чем у самцов, наблюдается интрафолликулярный рост тиреоцитов, образующих эпителиальные сосочки, постепенно заполняющие все пространство фолликулов, но лимфоидная инфильтрация встречается реже.

Как было указано выше, в 6-месячном возрасте довольно значительная часть потомков обоего пола, полученных от матерей подопытной группы, по массе тела превосходят своих сверстников. При этом ЩЖ как у самцов, так и у самок, увеличиваются в размерах (площадь гистологических срезов со средней части органа в обоих случаях в 1,5-2 раза больше площади срезов желез интактных животных). Отдельные дольки тоже более крупные, но строма развита относительно слабо. Дольки имеют фолликулярное строение, но размеры фолликулов, особенно у самок, значительно меньше, чем у интактных крыс. Форма фолликулов сильно разнится и изменена – от овально-круглой до вытянутой или абсолютно неправильной, т.к. имеются многочисленные выпячивания или сплющивания. Очень часто наблюдается интрафолликулярный рост тиреоцитов и полное заполнение эпителиальными клетками полости фолликула. Коллоида и неизмененного интерфолликулярного эпителия мало. В местах, где преформированные фолликулы вместе с интерфолликулярным эпителием образуют очаги резко деструктивно измененной паренхимы, наблюдается лимфоцитарная инфильтрация. Все структурные изменения указывают на низкую гормональную активность желез у этой группы животных и активные деструктивные

процессы в паренхиме. Данные наблюдения полностью совпадают с результатами определения уровня T_4 и ТГ у самцов – потомков гр. 2 с высокой массой тела (T_4 гр. 2 – $27,25 \pm 10,4$ нмоль/л против T_4 гр. 1 – $42,15 \pm 1,25$ нмоль/л ($p < 0,05$); ТГ гр. 2 – $10,9 \pm 4,03$ нмоль/л против $4,90 \pm 1,25$ нмоль/л в гр. 1 ($p < 0,05$)).

У 6 месячных самок гр. 2, имевших высокую массу тела, ЩЖ, как орган в целом и ее дольки увеличены, о чем свидетельствует большая площадь гистологических срезов, сделанных из желез. В отдельных дольках встречаются очаги фолликулярного перерождения, как это было отмечено у самцов. Но таких очагов значительно меньше, инфильтрация лимфоцитами незначительная. Большая часть паренхимы сохраняет характерное фолликулярное строение: фолликулы средних размеров, правильной формы, состояние коллоида и внешний вид эпителия свидетельствуют об их функциональной активности. Последнее подтверждают высокий показатель концентрации T_4 в крови ($45,0 \pm 9,4$ нмоль/л) и не отклоняющиеся от нормы уровни T_3 и ТГ.

Таким образом, изучение особенностей сомато-полового развития, определение концентрации тиреоидных гормонов вместе с ТГ в плазме крови, а также исследование гистологической структуры ЩЖ крыс обоего пола и разного возраста – потомков матерей, подвергнутых воздействию никотина в результате их «пассивного курения» и стресса умеренного голодания в течение всей беременности, показали значительные отклонения в соматическом и половом развитии потомков, коррелирующие со структурно-функциональными изменениями в их ЩЖ.

ВЫВОДЫ

1. Табакокурение (даже его «пассивная» форма) в сочетании со снижением калоража рациона питания беременных являются факторами выраженного негативного воздействия на гормонально-метаболические процессы в организме потомков, о чем свидетельствует тенденция к снижению веса при рождении и высокий процент их гибели в раннем посленатальном периоде.

2. Для потомков обкуренных матерей характерно значительное отставание в сомато-половом развитии и низкая масса тела вплоть до 6-месячного возраста, но уже в 6,5 месяца масса тела 30% самок из подопытной группы в 1,5 раза превышает этот показатель у всех остальных животных.

3. Комбинированное воздействие табакокурения и сниженного калоража на организм беременной существенно изменяет структуру щитовидной железы и обеспеченность тиреоидными гормонами у их потомков как в раннем постнатальном

периоде, так и на последующих этапах развития. Особенно ярко выражена утрата характерной структуры железы и отклонения в концентрации йодированных гормонов в плазме животных обоего пола, родившихся со сниженным весом и отстающих в наборе веса или превосходящих своих сверстников по этому показателю в молодом репродуктивном возрасте (6 месяцев).

4. Наблюдаемые отклонения в динамике постнатального формирования структуры и становления функциональной активности щитовидных желез у потомков матерей, подвергавшихся воздействию никотина на фоне снижения питания, могут служить этиопатогенетической основой развития тиропатий у данных потомков на последующих этапах онтогенеза.

Литература

1. Barker, D. J. The developmental origins of adult disease [Text] / D. J. Barker // J. Amer. Coll. Nutr. – 2004. – Vol. 203. – P. 588–595.
2. Fowden, A. L. Intrauterine Programming of Physiological Systems: Causes and Consequences [Text] / A. L. Fowden, D. A. Giussani, A. L. Forhead // Physiology. – 2006. – Vol. 21, №. 1. – P. 29–37.
3. Nuyt, A. M. Developmental programming through epigenetic changes [Text] / A. M. Nuyt, M. Sryf // Circulation Research. – 2007. – Vol. 100, №. 4. – P. 452–455.
4. Hales, C. N. The thrifty phenotype hypothesis [Text] / C. N. Hales, D. J. Barker // Brit. Med. Butl. – 2001. – Vol. 60. – P. 5–37.
5. Maternal nutrition in early and fetal growth [Text] / K. Godfrey, S. Robinson, D. J. Barker [et al.] // BMJ. – 1996. – Vol. 312. – P. 410–414.
6. Welberg, L. A. Prenatal stress, glucocorticoids and programming of the brain [Text] / L. A. Welberg, J. R. Seckl // J. Neuroendocrinol. – 2001. – Vol. 13. – P. 113–128.
7. Пренатальний стресс і нейроендокринна патологія [Текст] / А. Г. Резников, В. П. Пишак, Н. Д. Носенко [и др.] – Черновці: Медакадемія, 2004. – 318 с.
8. Сергієнко, Л. Ю. Соціально-емоційний стрес матерів на ранніх етапах вагітності як причина ендокринопатій та порушень у гормонально залежних системах нащадків [Текст] : автореф. док. дис. 14.01.14 / Сергієнко Лоріана Юріївна ; ДУ "ШЕП ім. В. Я. Данилевського НАМН України". – Х., 2013. – 42 с.
9. Brunton, P. J. Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy: consequences for mother and offspring [Text] / P. J. Brunton // Reproduction. – 2013. – Vol. 146. – P. 175–189.
10. Wikström, R. Effects of nicotine during pregnancy: human and experimental evidence [Text] / R. Wikström // Current Neuroendocrinol. – 2007. – Vol. 5. – P. 213–222.
11. Chiorels, A., Bovet, P., F. Paccaud Association between maternal smoking and low birth weight in Switzerland: the EDEN study [Text] / A. Chiorels, P. Bovet, F. Paccaud // Swiss med wkly, 2005. – Vol. 136. – P. 526–530.
12. Tobacco-related foetal origin of adult diseases hypothesis - population studies in Poland [Text] / A. Wojtala, M. G. Gozdziowska, P. Papzyki, P. Bilinski // Annals of Agricultural and Environment medicina. – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 117–128.
13. Schields, B. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function [Text] / B. Schields, A. Hill, M. Bilous [et al.] // J. Clin. Endocrinol. – 2009. – Vol. 94, № 2. – P. 570–574.

References in transliteration

1. Barker, D. J. The developmental origins of adult disease [Text] / D. J. Barker // J. Amer. Coll. Nutr. – 2004. – Vol. 203. – P. 588–595.
2. Fowden, A. L. Intrauterine Programming of Physiological Systems: Causes and Consequences [Text] / A. L. Fowden, D. A. Giussani, A. L. Forhead // Physiology. – 2006. – Vol. 21, #. 1. – P. 29–37.
3. Nuyt, A. M. Developmental programming through epigenetic changes [Text] / A. M. Nuyt, M. Sryf // Circulation Research. – 2007. – Vol. 100, #. 4. – P. 452–455.
4. Hales, C. N. The thrifty phenotype hypothesis [Text] / C. N. Hales, D. J. Barker // Brit. Med. Butl. – 2001. – Vol. 60. – P. 5–37.
5. Maternal nutrition in early and fetal growth [Text] / K. Godfrey, S. Robinson, D. J. Barker [et al.] // BMJ. – 1996. – Vol. 312. – P. 410–414.
6. Welberg, L. A. Prenatal stress, glucocorticoids and programming of the brain [Text] / L. A. Welberg, J. R. Seckl // J. Neuroendocrinol. – 2001. – Vol. 13. – P. 113–128.
7. Prenatal'nyj stress i nevrojendokrinnaia patologija [Tekst] / A. G. Reznikov, V. P. Pishak, N. D. Nosenko [i dr.] – Chernovcy: Medakademija, 2004. – 318 s.
8. Sergienko, L. Ju. Social'no-emocijnij stres materiv na rannih etapah vagitnosti jak prichina endokrinopatij ta porushen' u gormonal'no zaleznyh sistemah nashhadkiv [Tekst] : avtoref. dok. dis. 14.01.14 / Sergienko Loriani Juriivna ; DU "IPEP im. V. Ja. Danilevs'kogo NAMN Ukraïni". – H., 2013. – 42 s.
9. Brunton, P. J. Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy: consequences for mother and offspring [Text] / P. J. Brunton // Reproduction. – 2013. – Vol. 146. – P. 175–189.
10. Wikström, R. Effects of nicotine during pregnancy: human and experimental evidence [Text] / R. Wikström // Current Neuroendocrinol. – 2007. – Vol. 5. – P. 213–222.
11. Chiorels, A., Bovet, P., F. Paccaud Association between maternal smoking and low birth weight in Switzerland: the EDEN study [Text] / A. Chiorels, P. Bovet, F. Paccaud // Swiss med wky, 2005. – Vol. 136. – P. 526–530.
12. Tobacco-related foetal origin of adult diseases hypothesis - population studies in Poland [Text] / A. Wojtala, M. G. Gozdziwska, P. Papzyki, P. Bilinski // Annals of Agricultural and Environment medicina. – 2012. – Vol. 19, # 1. – P. 117–128.
13. Schields, B. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function [Text] / B. Schields, A. Hill, M. Bilous [et al.] // J. Clin. Endocrinol. – 2009. – Vol. 94, # 2. – P. 570–574.