

**ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
ПОТОМСТВА, РОЖДЕННОГО ОТ САМОК КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ
ГИПОТИРЕОЗОМ В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

Мадаминова Г.И

Ургенчский Филиал Ташкентской Медицинской Академии

Аннотация: *Данная статья посвящена выявлению особенностей физического развития и формирования эндокринного статуса крысят-самцов, полученных в условиях экспериментального гипотиреоза беременных у самок.*

Гипотиреоз у самок крыс вызывали пероральным введением антитиреоидного препарата мерказолила из расчета 0,5 мг на 100г массы тела в течение 21 суток. После установления устойчивого снижения концентрации свободного тироксина в сыворотке крови, самки оплодотворялись здоровыми самцами. В периоды беременности и кормления грудью самкам продолжали вводить поддерживающую дозу препарата. Оценивали физическое развитие и формирование эндокринного статуса потомства, полученного от самок с экспериментальным гипотиреозом.

Установлено, что материнский гипотиреоз приводит к задержке физического развития и выраженному дисбалансу гипофизарно-тиреоидно-яичковой системы у их потомства.

Ключевые слова: *гипотиреоз беременных, потомство, постнатальный онтогенез, физическое развитие, гипофизарно-тиреоидная система, гипофизарно-тестикулярная система.*

Эндокринная система представляет собой совокупность структур взаимосвязанных между собой и выполняющих определенные функции. Формирование, развитие и функционирование органов начинается еще во время внутриутробного развития и продолжается вплоть до физиологической зрелости, однако под влиянием эндо- и экзогенных факторов могут возникнуть нарушения не только в работе эндокринных желез но и во всем организме, что в дальнейшем отрицательно сказывается на воспроизводстве потомства [3,5].

Одной из причин перинатальной патологии, в том числе рождения физиологически незрелого потомства, являются экстрагенитальные заболевания матери, среди которых особое значение имеет патология щитовидной железы. Среди патологий щитовидной железы особое место занимает так называемый «материнский гипотиреоз» (гипотиреоз беременных или гестационный гипотиреоз), который за последние годы привлекает все большее внимание исследователей, поскольку при дефиците тиреоидных гормонов, необходимых для нормального развития и функционирования практически каждой клетки организма человека, развиваются тяжелые

изменения всех без исключения органов и систем [12, 14]. Согласно данным литературы, дети от матерей, страдающих гипопункцией щитовидной железы отстают в физическом развитии, часто имеют аномалии центральной нервной системы [15, 16], предрасположены к развитию инфекционных заболеваний, половых дисфункций. Установлено, что даже субклинические формы тиреоидной патологии у матери могут крайне неблагоприятно отразиться на состоянии плода и новорожденного [17].

Несмотря на повсеместный рост числа гипопункций щитовидной железы, влияние гипотиреоза матери на физическое развитие и гормональный статус потомства в динамике постнатального онтогенеза изучено крайне недостаточно.

Цель исследования – выяснение особенностей физического развития и формирования эндокринного статуса крысят, полученных в условиях экспериментального гипотиреоза беременных у самок.

Материал и методы. Гипотиреоз у самок крыс вызывали путем введения per os антитиреоидного препарата мерказолил из расчета 0,5 мг на 100г массы тела в течение 21 суток (опытная группа). После установления устойчивого снижения концентрации свободных тиреоидных гормонов (Т4 и Т3), самки оплодотворялись здоровыми самцами. В периоды беременности и кормления грудью самкам продолжали вводить поддерживающую дозу препарата из расчета 0,25 мг на 100г массы тела. Контрольная группа самок получала равный объем стерильного физиологического раствора.

Физиологическая зрелость потомства животных контрольной и опытной групп оценивалась по числу живых родившихся плодов, численности помета, показателям выживаемости животных в период раннего постнатального онтогенеза (первые 7 суток после рождения), показателям динамики нарастания массы тела, а также учитывались в каждом помете: открытие глазных щелей, отлипание ушных раковин, появление первичного и вторичного шерстного покровов, прорезывание резцов, опущение яичек в мошонку.

Гормональный статус изучали у 14-, 21-, 30- и 60-суточных крысят, полученных от здоровых самок и самок с экспериментальным гипотиреозом. После умерщвления крысят кровь собирали в сухие стерильные пробирки без антикоагулянтов и полученную сыворотку крови использовали для определения концентрации гормонов. Тироксин (Т4), тиреотропный гормон (ТТГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и тестостерон в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием специальных наборов компании - Human (Germany) и спектрофотометра - Single|| (Germany).

Все цифровые данные были обработаны методом вариационной статистики. Расчет и статистический анализ проводился с использованием статистического пакета для Window`s. Все данные были представлены как

среднее \pm стандартное отклонение (SD). Статистическая значимость различий между контролем и опытными группами сравнивалась с использованием теста Стьюдента, и значения $P < 0,05$ считались достоверными.

Результаты и обсуждение. В настоящее время имеется достаточно данных, свидетельствующих о важной роли общефизиологических констант лабораторных животных с учётом их половых и возрастных особенностей в оценке влияния экстрагенитальной патологии матери на степень их физиологической зрелости [1, 9, 13]. Исходя из этого, нами проведен анализ физиологического развития потомства самок крыс с экспериментальным гипотиреозом.

Исследование показало, что у потомства самок крыс с гипотиреозом снижалось число новорожденных в помете, так если в контрольной группе среднее количество крысят в помете составило $8,9 \pm 0,6$, то в опытной группе данный показатель был значительно снижен и равен $6,4 \pm 0,4$. При сравнительном анализе пометов по полу отмечалось уменьшение доли мужских особей у животных опытной группы, соотношение женских и мужских особей в помете в контрольной и опытной групп составило $52,8:47,2$ и $59,4:40,6$ соответственно.

Кроме того, у потомства самок крыс с экспериментальным гипотиреозом выявлено снижение показателей жизнеспособности. Так, выявлено, что доля доживших крысят до четырнадцатого дня постнатального развития в опытной группе составила 91%, против 97,3% в контроле.

Согласно современным представлениям [1,8], снижение динамики прироста массы тела животного в период раннего постнатального периода является одним из признаков физиологической незрелости. По нашим данным, у животных опытной группы отмечалось замедление процессов накопления массы тела после рождения по сравнению с контролем. Динамика изучения ежедневного прироста массы тела крысят показало, что в первые 2 недели после рождения ежедневный прирост массы тела у крысят контрольной группы составил $0,98 \pm 0,06$ г, в то время как у животных от самок с экспериментальным гипотиреозом данный показатель составил $0,87 \pm 0,03$ г. В период с 15-го по 30-й день после рождения у крысят контрольной и опытной групп прирост массы тела составил $1,49 \pm 0,05$ г и $1,39 \pm 0,04$ г, а в период с 30-го по 60-й день - $1,40 \pm 0,04$ и $1,27 \pm 0,07$ г, соответственно.

Таким образом, ежедневный прирост массы тела животных опытной группы в период постнатального развития был существенно меньшим, чем у крысят, полученных от здоровых самок.

Анализ сроков наступления тех или иных этапов физического развития экспериментальных животных позволил сделать заключение о том, что у крысят опытной группы некоторые признаки физического развития задерживаются, а именно формирование таких признаков, как опущение яичек в

мошонку, прорезывание резцов, открытие глаз, покрытие тела вторичной шерстью отставало от контроля на 3,7, 1,2, 1,7, 1,0 сутки соответственно, в то время как отлипание ушной раковины, покрытие тела первичной шерстью практически соответствовали физиологическим нормам и достоверно не отличались от показателей группы сравнения.

Таким образом, анализируя полученные данные можно заключить, что у самок крыс с экспериментальным гипотиреозом рождается физиологически незрелое потомство, что отражается в уменьшении числа новорожденных особей в пометах, снижении числа выживших крысят, в уменьшении числа особей мужского пола, замедлении процессов накопления массы тела после рождения и более длительном сохранении признаков незрелости по сравнению с контрольной группой.

На протяжении всей жизни человека нормальный уровень тироидных гормонов является необходимым условием гармоничного функционирования организма. Щитовидная железа играет важную роль в сложных процессах внутриутробного развития: участвует в реализации компенсаторно-приспособительных реакций плода при изменении условий окружающей среды, гормоны щитовидной железы оказывают влияние на рост и процессы ossификации, на формирование центральной нервной системы плода [16,19].

Учитывая вышеизложенное, следующим этапом нашего исследования было выяснение формирования гормонального статуса крысят, рожденных от здоровых самок и от самок с экспериментальным гипотиреозом.

В щитовидной железе происходит синтез тироксина (Т4), который затем под действием ферментов-дейодиназ превращается в трийодтиронин (Т3), более активную гормональную форму.

На основании исследований общего трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, установили тиреоидный статус потомства в динамике постнатального онтогенеза.

Анализ динамики тироидных гормонов показал волнообразный характер изменения их содержания в динамике постнатального развития, так у 1-суточных новорожденных крысят контрольной группы концентрация общего Т3 в сыворотке крови была самой низкой по сравнению со всеми остальными возрастными группами. У 7-, 14- и 21-суточных крысят отмечалось достоверное увеличение концентрации этого гормона на 23%, 20,5% и 13% соответственно по сравнению с предыдущими сроками исследования. В 30-сутки отмечалось недостоверное снижение концентрации Т3 по сравнению с 21-суточными крысятами. У 60-суточных крысят отмечалось самое высокое содержание трийодтиронина, однако при этом достоверных различий между 30-суточными животными не обнаружено.

Такая же тенденция изменения концентрации в динамике постнатального онтогенеза обнаружена при исследовании свободного Т4. Содержание

свободного Т4 у новорожденных, как и Т3, была наименьшей по сравнению со всеми остальными возрастными группами. К 7-, 14- и 21-суткам жизни уровень Т4 у крысят стал достоверно выше на 20,7%, 22,7% и 14,5% по сравнению с предыдущими сроками наблюдения. У 30-суточных крысят отмечалось недостоверное снижение концентрации Т4 по сравнению с 21-суточными животными. На 60-сутки постнатальной жизни данный показатель был самым высоким по сравнению со всеми остальными возрастными периодами.

Динамика изменения концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови крысят в период от их рождения до двухмесячного возраста имела тенденцию к увеличению и самое высокое содержание концентрации ТТГ выявлено на 60-сутки после рождения крысят, что на 30% превысила показатели 30-суточных животных.

Таким образом, у новорожденных крысят отмечалась наименьшая концентрация тироидных гормонов, в 7-21 сутки и 60-сутки после рождения выявлено достоверное их увеличение. Наименьшая концентрация тироидных и тиреотропного гормонов у новорожденных, по-видимому, связана с еще недостаточно сформировавшейся гипофизарно-тиреоидной системой и соответственно с недостаточной функциональной активностью щитовидной железы. Увеличение концентрации Т3, Т4 и ТТГ в ранний период постнатального онтогенеза (7-21 сутки) может быть связано с повышением пролиферативной активности клеток, интенсивным ростом и развитием органов и систем, с изменением характера питания, переходом на дефинитивное питание, что согласуется с данными Кузьминовой А.С. с соавт. (2019). Повышенное содержание тироидных гормонов в раннем постнатальном периоде говорит об их важной роли в регуляции роста и развития организма. Повышенное образование в организме двухмесячных крысят тироидных и тиреотропного гормонов можно объяснить половой зрелостью и функциональной перестройкой их организма.

Исследования проведенные по изучению влияния гестационного гипотиреоза на формирование тироидного статуса потомства в постнатальном онтогенезе показали, что экспериментально вызванный гипотиреоз у самок до беременности приводил к существенному нарушению тироидной функции их потомства. Концентрации Т3 и Т4 в опытной группе во все сроки исследования была достоверно снижена по сравнению с контролем. Наибольшее отличие в концентрациях Т3 и Т4 отмечено на 14- и 21-сутки после рождения, когда уровень гормонов у опытных крысят было меньше более чем в 1,3-1,4 раза по сравнению с аналогичными данными контрольной группы, при этом снижение содержания тироидных гормонов сопровождалось увеличением концентрации ТТГ гипофиза.

У крыс 60-суточного возраста низкий уровень тироидных гормонов сохранился и содержание свободного Т4 у подопытных животных в 1,5 раза

было меньше по сравнению с контролем, что свидетельствует о глубоком подавлении гормонообразующей функции щитовидной железы. В ответ на это по типу обратной связи концентрация ТТГ гипофиза в 1,7 раза повышалась, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию эндокринной системы в ответ на блокаду функции щитовидной железы.

Полученные результаты позволяют заключить, что экспериментальный гипотиреоз у самок, вызванный до беременности приводит к нарушению функции щитовидной железы их потомства в виде первичного гипотиреоза, который выражается в снижении концентрации тироидных и увеличении тиреотропного гормонов. При этом, несмотря на повышенный уровень тиреотропного гормона, гипотиреоз у крысят сохраняется до половозрелого возраста.

Известно, что гормоны щитовидной железы оказывают существенное влияние на регуляцию процесса сперматогенеза [10,18, 20]. По типу обратной связи уровень тироидных гормонов влияет на содержание тиреотропного гормона гипофиза, а он в свою очередь может оказать влияние на либерины или статины ядер гипоталамуса. Вследствие этого может измениться вся гипоталамо-гипофизарно-тиреоидно-гонадная система [2, 4, 11].

Учитывая вышеизложенное, для выяснения функционального состояния гипофизарно-тестикулярной системы крыс, полученных от самок с экспериментальным гипотиреозом на 60-сутки после рождения (по достижении ими полового созревания для исключения влияния возрастных изменений в яичках на результаты исследования) определяли концентрацию гонадотропных гормонов и тестостерона.

Данные по изучению уровня гонадотропных и половых гормонов показали, что у опытных животных, полученных от самок с экспериментальным гипотиреозом, содержание лютеотропного и фолликулостимулирующего гормонов уменьшалось в 2-3 раза по сравнению с контролем. Как результат этого, у опытных животных отмечено 3-4-х кратное уменьшение содержания тестостерона в сыворотке крови.

Таким образом, результаты исследования показали, что экспериментальный гипотиреоз, вызванный у самок до беременности, приводит к существенному дисбалансу гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-тестикулярной системы в организме потомства, который сопровождается снижением концентрации тироидных, гонадотропных, половых гормонов и адаптивным увеличением содержания тиреотропного гормона.

Выводы:

1. У самок крыс с экспериментальным гипотиреозом рождается физиологически незрелое потомство, что отражается в уменьшении числа крысят в пометах, особой мужского пола, снижении числа выживших крысят, замедлении процессов накопления массы тела после рождения и более

длительном сохранении признаков незрелости по сравнению с контрольной группой.

2. В период роста и полового созревания у крыс функция щитовидной железы повышается, что выражается в увеличении уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови.

3. Экспериментальный гипотиреоз, вызванный у самок до беременности, приводит к существенному дисбалансу гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-тестикулярной систем в организме потомства.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Демяшкин Г.А., Морфологическая характеристика сперматогенеза в норме и при идиопатическом бесплодии (иммуноцитохимический аспект) // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» №4, 2015. –С. 107-119

2. Касымова С.Д., Турдалиева Н.М. Влияние йодного дефицита на половое развитие подростков // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2016. – № 2. – С. 23-25.

3. Козлов В.Н. Морфофункциональные изменения в щитовидной железе у белых крыс при моделировании тиреоидной патологии // Ветеринарная медицина. – 2006. – № 1. – С. 18-19.

4. Кубасов Р.В. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы // Fundamental research – 2014. – № 10. – С. 1010-1014.

5. Оллаберганов М.И., Р.Ю.Рузибаев, Б.К.Жуманиязов. "Остеопороз касаллигининг келиб чиқишида ошқозон резекциясининг аҳамияти (адабиётлар шарҳи)." International scientific-practical conference on" Modern education: problems and solutions". Vol. 1. No. 4. 2022.

6. Юнусов А.А. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы у женщин // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 8(64). – С. 100-106.

7. Barlas N., Göktekin E., Karabulut G. Influence of in utero di-n-hexyl phthalate and di-cyclohexyl phthalate exposure on the endocrine glands and T3, T4, and TSH hormone levels of male and female rats // Postnatal outcomes. Toxicol Ind Health. 2020 Jun;36(6):399-416. doi: 10.1177/0748233720931698. Epub 2020 Jun 30.PMID: 32602421.

8. Cheng, S.Y., Leonard J.L., Davis P.J. Molecular aspects of thyroid hormone actions // Endocr Rev. – 2010. – V. 31. – № 2. – P. 139-170.

9. Duarte-Guterman P., Navarro-Martín L., Trudeau V.L. Mechanisms of crosstalk between endocrine systems: regulation of sex steroid hormone synthesis and action by thyroid hormones // Gen Comp Endocrinol. 2014 Jul 1;203:69-85. doi: 10.1016/j.ygcen.2014.03.015. Epub 2014 Mar 29.PMID: 24685768 Review.

10. G.I.Madaminova, F.Kh. Azizova, P.Kh. Azizova. I.R. Tursunmetov, D.R. Sobirova. Morphofunctional features of the formation of the testicular generative function in the female rats' offspring with experimental hypothyroidism // NeuroQuantology|June 2022| Volume 20|Issue 6|Page 3471-3475.
doi: 10.14704G'nq.2022.20.6.NQ22352.
11. Hernandez A. Thyroid Hormone Deiodination and Action in the Gonads // Curr Opin Endocr Metab Res. – 2018 Oct; 2: – P. 18–23.
12. Krassas G.E., Poppe K., Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health // Endocr Rev. – 2010 Oct;31(5). – P. 702-755. doi: 10.1210/er.2009-0041. Epub 2010 Jun 23.PMID: 20573783 Review.
13. Kumar A., Shekhar S., Dhole B. Thyroid and male reproduction // Indian J Endocrinol Metab. – 2014. – V. 18(1). – P. 23-31.
14. La Vignera S., Vita R. Thyroid dysfunction and semen quality // Int J Immunopathol Pharmacol. – 2018 Jan-Dec;32:2058738418775241. doi: 10.1177/2058738418775241.PMID: 29737216.
15. Мадаминова Г.И., Азизова Ф.Х., Собирова Д.Р., Отажонова А.Н., Митртолипова М.А. Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидно-яичковой системы потомства полученного в условиях экспериментального гипотиреоза у самок.// Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. Toshkent-2022.№10. В-76-80. ISSN2181-7812 www.tma-journals.uz
16. Madaminova G.I., Azizova F.Kh., Ishandzhanova S.Kh., Azizova P.Kh. Features of physical development and formation of the endocrine status of the offspring obtained under conditions of experimental hypothyroidism in females // British Medical Journal. Volume 2, No.6, November 2022. Page 47-53.Great Britain-2022.
17. Ollaberganov M. I., Ruzibaev R. Y., Madaminova G. I. Biochemical Changes in Blood after Experimental Osteoporosis in Rats //European journal of innovation in nonformal education. – 2022. – Т. 2. – №. 2. – С. 360-363.
18. Ollaberganov M. I., Ruzibaev R. Y., Madaminova G. I. Morphological changes in the long tubular bones of rats in experimental osteoporosis //Central Asian Journal of Medicine. – 2022. – №. 1. – С. 28-32.
19. Оллаберганов М.И., Рузибаев Р.Ю. ВЛИЯНИЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА // Проблемы биологии и медицины. - 2021. №4. Том. 129. - С. 239-244.
20. Оллаберганов М.И., Рузибаев Р.Ю. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА // Проблемы биологии и медицины. - 2021. №5. Том. 130. - С. 236-242.
21. Юсупова И.А., Оллаберганов М.И. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА В ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ // Проблемы биологии и медицины. - 2023. №5. Том. 148. - С. 283-285.

22. Мадаминова Г.И., Оллаберганов М.И. ТАЖРИБАВИЙ ГИПОТИРЕОЗ ЧАҚИРИЛГАН УРҒОЧИ КАЛАМУШЛАРДАН ТУҒИЛГАН АВЛОДДА ГИПОФИЗ-ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ-УРУҒДОН ТИЗИМИ ГОРМОНЛАРИНИНГ ДИНАМИК ҲОЛАТИ//Toshkent tibbiyot akademiyasi “ yosh olimlar tibbiyot jurnali” № 9(03), 2024. Б. 118-126. ISSN: 2181-3485

23. Madaminova G.I., Matyakubova L.SH. FUNCTIONAL STATE OF THE PITUITARY-THYREOID-TESTICULAR SYSTEM OF OFFSPRING OBTAINED UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM IN FEMALES// Innovations in technology and science education.P. 85-95SJIIF 2023: 5.305VOLUME 2 ISSUE 14 ISSN 2181-371X

24. Юсупова, И. А., Абдуллаев, А. И. ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОКЦИГОДИНИИ В ОТДЕЛЕНИИ ОРТОПЕДИИ ОБЛАСТНОГО МНОГОПРОФИЛЬНОГО ЦЕНТРА ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ //Журнал теоретической и клинической медицины, (5), С.68-70

25. Юсупова, И. А. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОПЧИКА. Анналы Румынского общества клеточной биологии, С.4774-4777

26. Бекметов Р.А. Юсупова И.А. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРАВМ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА// 2019. Журнал клинической и теоретической медицины. (6), 48-50.