

О. В. Решавська, Є. А. Баглій, д. мед. н., О. Г. Бутенко

ДОЗОЗАЛЕЖНІСТЬ ВПЛИВУ АЦЕТОХЛОРУ НА ЩИТОПОДІБНУ ЗАЛОЗУ ЩУРІВ ЗА ДАНИМИ ГІСТОМОРФОМЕТРИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ДП Інститут екогігієни і токсикології ім. Л. І. Медведя, м. Київ

За даними п'ятдесят восьмої сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я, що відбулася у травні 2006 року, від тиреоїдної патології у світі страждає майже 200 млн людей, тобто близько 7 % населення земної кулі. В Україні також спостерігається і прогнозується підвищення захворюваності щитоподібної залози (ЩЗ), зумовлене впливом різних екологічних факторів [1]. Одним із них може бути вплив на організм людини хімічних речовин, зокрема засобів захисту рослин, які вносяться у довкілля при вирощуванні сільськогосподарських культур. Оцінка ризику застосування цих засобів є однією з актуальних проблем сьогодення [2].

Ацетохлор (2-хлор-N-(2-етил-6-метилфеніл)ацетамід) це — одна із найбільш розповсюджених діючих речовин. Вона належить до високоєфективних гербіцидів з групи хлор-ацетанлідів і широко застосовується в багатьох країнах світу, у тому числі і в Україні впродовж понад десяти років при вирощуванні кукурудзи, сої, соняшнику, пшениці. У даних культурах виявляються залишки цієї сполуки, яка стійка у воді. Саме за цим показником вона відноситься до першого класу небезпеки, отже, існує імовірність надходження ацетохлору до організму людини [3, 4].

З іншого боку, ця речовина за даними гострої пероральної токсичності відноситься до 3-го класу небезпеки, а дермальної — до 4-го. В хронічних експериментах на щурах і мишах встановлено канцерогенну активність ацетохлору. Згідно з цими даними він був класифікований, як канцероген групи 2 Б — можливий канцероген для людини. На підставі проведених експериментів

було підраховано фактор онкогенного потенціалу Q^* , що дорівнював $3,27 \times 10^{-2}$. Онкогенний ризик для загальної популяції населення США при надходженні ацетохлору до організму людини з їжею і водою становив $8,4 \times 10^{-7}$, що не перевищує встановленого безпечного рівня 1×10^{-6} . В експерименті з'ясовано, що однією з мішеней онкогенної дії ацетохлору є ЩЗ [3, 4].

Гістоморфометричні дослідження впливу ацетохлору на функцію ЩЗ ссавців у відкритій літературі відсутні. Оприлюднені лише дані про вплив речовини за токсикологічними властивостями подібної до ацетохлору — алахлору на функцію ЩЗ щурів, що отримували дозу речовини, значно перевищуючу максимально витривалу [5, 6].

Останнім часом з'явилися нові дані що вказують на рецепторний механізм порушень функції гормонів ЩЗ ацетохлором у амфібій [7].

Гістоморфометричні дослідження широко використовуються в експериментальній практиці для визначення функціонального стану щитоподібної залози. Відома висока лабільність функціональної активності ЩЗ при різноманітних впливах. Так, про посилення функціональної активності залози свідчить низка ознак, зокрема: призматична форма фолікулоцитів, великі ядра, малий діаметр фолікулів, легкофарбований колоїд з пристінними резорбційними вакуолями або повна відсутність колоїду, формування мікрофолікулів, гіперемія тощо [8 — 11].

Відсутність даних щодо дозозалежності впливу ацетохлору на ЩЗ спонукала до виконання даних досліджень. Мета роботи полягала у вивченні впливу різних доз ацето-

хлору на функцію ЩЗ щурів з використанням гістоморфометричних параметрів.

Матеріали і методи

Матеріалом для дослідження слугували щитоподібні залози 80 щурів Wistar обох статей порівну. В дослідженнях використовували ацетохлор технічний (95%) виробництва Китаю в дозах 1, 10 та 100 мг/кг маси тіла на добу. Водний розчин вводили тваринам зондом внутрішньошлунково впродовж 52 тижнів. Тварини утримувались в нормованих умовах віварію на стандартному харчовому раціоні. Вилучені ЩЗ зважували, фіксували в 10 %-ному нейтральному забуференому формаліні. Подальша обробка матеріалу відбувалась за класичною гістологічною методикою з заливкою в парафін і гематоксилін-еозинним пофарбуванням. Мікроскопічно вивчалися зміни у морфологічній структурі залози. Морфометрично визначали функціональний стан ЩЗ, зокрема вимірювали висоту тиреоїдного епітелію, зовнішній і внутрішній діаметр фолікулів [8].

Дані щодо частоти пухлин, аденом і аденокарцином ЩЗ отримані у 104 тижневому експерименті на 400 щурах Wistar, за аналогічних вищезазначених умов введення ацетохлору.

Результати та обговорення

Впродовж 52-тижневого введення ацетохлору зовнішній вигляд і загальний стан тварин залишався задовільним. Відносна маса ЩЗ у щурів експонованих до ацетохлору, вірогідно не змінювалась у порівнянні з контролем (Табл. 1).

За результатами морфометричних досліджень було визначено, що при дії ацетохлору в дозі 1 мг/кг відбувалась активація функції ЩЗ у порівнянні з контролем, про яку свідчить вірогідне збільшення розмірів тиреоцитів при майже незміненому внутрішньому діаметрі фолікулів (Табл. 1). Тиреоцити ЩЗ мали кубічну або призматичну форму. При цьому колоїд був здебільшого розріджений — за рахунок периферійних резорбційних вакуолей. Відомо, що між висотою епітелію та швидкістю тиреоїдної секреції існує висока ступінь кореляції, отже, можна говорити про посилення функціональної активності ЩЗ.

При дії ацетохлору в дозі 10 мг/кг виявлено подальшу активацію

функціонального стану ЩЗ. Фолікули залози були вислані гіпертрофованим тиреоїдним епітелієм. Висота тиреоцитів порівняно з контрольними значеннями вірогідно збільшувалася (Табл. 1). Колоїд, що заповнює фолікули, рідкий з чисельними резорбційними вакуолями, що свідчить про посилення процесів виведення тиреоїдних гормонів у кров.

При застосуванні дози 100 мг/кг, ЩЗ у щурів обох статей відреагувала не однаково. Так, у самиць виявлялися деякі ознаки гіпофункції, в порівнянні з попередніми піддослідними групами, але порівняно з контролем — функціонально залоза була активніша. Більшість фолікулів містили в собі щільний темнозабарвлений колоїд, в якому були майже відсутні резорбційні вакуолі, що вказує на депонування тиреоїдних гормонів. Ці зміни означені і морфометричними вимірюваннями, які свідчать про незначне зниження синтезуючих процесів в ЩЗ порівняно з попередніми дослідними групами. Висота тиреоїдного епітелію достовірно знижується порівняно з дозою 10 мг/кг, однак при цьому зменшується і внутрішній діаметр фолікулів (Табл. 1). Одержані результати свідчать про помірне пригнічення процесів синтезу у самиць тиреотропіну порівняно з попередніми дослідними групами. Для самиць відмічалась дещо інша тенденція. У тварин, що отримували ацетохлор в дозі 100 мг/кг спостерігалось підвищення активності функції ЩЗ порівняно з попередніми групами і з контролем. Висота тиреоїдного епітелію вірогідно збільшувалась, а діаметр фолікулів зменшувався.

Таким чином, отримані результати вказують на неоднозначну дію ацетохлору на організм щурів, а саме на статево залежність його дії. При порівнянні даних між самцями та самицями спостерігалось дозозалежне посилення дії ацетохлору на ЩЗ у самців.

Необхідно також зазначити, що у тварин усіх груп мали місце випадки спонтанної появи аденоматозного процесу ЩЗ, але за великої дози вони частішали. Тому ми зацікавилися подальшою більш тривалою дією ацетохлору на ЩЗ з аналізом пухлинної патології даного органу-мішені. Через 104 тижні у самців, які отримували ацетохлор, спостеріга-

лось дозозалежне збільшення частоти аденом, тоді як частота аденокарцином практично не змінювалась і знаходилась на рівні контролю (Табл. 1). У самиць частота аденом і в експериментальних групах дещо збільшувалась і трималась на одному рівні, а частота аденокарцином трималась рівня контрольних значень, у тварин, що отримували дози

1 і 10 мг/кг. Збільшення дози до 100 мг/кг призводило до підвищення частоти карцином.

З метою оцінки причинно-залежного зв'язку між досліджуваними показниками стану ЩЗ і надходженням до організму щурів ацетохлору проведено кореляційний аналіз, результати якого наведені у таблиці 2.

Таблиця 1
Показники стану ЩЗ при хронічному потрапленні ацетохлору в організм щурів

Доза, мг/кг м.т.	Відносна маса залози, %	Внутрішній діаметр фолікулів (мкм)	Висота тиреоїдного епітелію (мкм)	Аденоми, %	Карциноми, %	Всього пухлин, %
самці						
0	0,12±0,01	45,8±1,4	7,65±0,08	6,6	4,0	8,3
1	0,12±0,01	46,4±1,12	8,89±0,16*	10,9	5,5	12,7
10	0,13±0,02	48,7±1,2	9,45±0,37*	15,2	0	15,2
100	0,14±0,01	39,3±0,57*	10,16±0,14*	20,0	3,8	21,6
самиці						
0	0,16±0,01	33,8±0,17	6,72±0,09	12,7	9,3	19,1
1	0,15±0,01	35,6±2,7	7,38±0,2*	18,6	7,1	23,2
10	0,16±0,01	37,6±1,3*	9,53±1,3*	15,5	5,5	20,0
100	0,16±0,01	35,3±1,3*	9,33±0,27*	18,1	15,6	29,5

* — p<0.05

Таблиця 2
Кореляційний зв'язок (R) між показниками стану ЩЗ (N) за умов введення щурям ацетохлору в різних дозах

R	N1 (доза)	N2 (відносна маса)	N3 (внутрішній діаметр фолікулів)	N4 (висота тиреоїдного епітелію)	N5 (частота аденом)	N6 (частота аденокарцином)	N7 (загальна частота пухлин)
самці							
N1	1,00	0,91	-0,92	0,75	0,84	0,05	0,89
N2	0,91	1,00	-0,68	0,87	0,95	-0,35	0,94
N3	-0,92	-0,68	1,00	-0,48	-0,57	-0,40	-0,67
N4	0,75	0,87	-0,48	1,00	0,98*	-0,28	0,97*
N5	0,84	0,95	-0,57	0,98*	1,00	-0,32	0,99*
N6	0,05	-0,35	-0,40	-0,28	-0,32	1,00	-0,18
N7	0,89	0,94	-0,67	0,97*	0,99	-0,18	1,00
самиці							
N1	1,00	0,37	-0,03	0,59	0,46	0,90	0,92
N2	0,37	1,00	-0,01	0,41	-0,58	0,34	-0,04
N3	-0,03	-0,01	1,00	0,76	0,34	-0,46	-0,04
N4	0,59	0,41	-0,76	1,00	0,39	0,21	0,45
N5	0,46	0,58	-0,34	0,39	1,00	0,26	0,75
N6	0,90	0,34	-0,46	0,21	0,26	1,00	0,83
N7	0,92	-0,04	-0,04	0,45	0,75	0,83	1,00

У першій колонці таблиці наводяться коефіцієнти кореляції (R) між дозою ацетохлору та показниками стану щитоподібної залози (N2-7). У самців встановлено дозозалежність збільшення відносної маси залози (N2), зменшення внутрішнього діаметра фолікулів (N3), збільшення висоти тиреоїдного епітелію (N4), частоти аденом (N5) та загальної частоти виявлених пухлин (N7). Між тим практично відсутній зв'язок між дозою ацетохлору, яка надходила до організму, і частотою аденокарцином ЩЗ (N6). У самиць відсутня залежність зміни відносної маси залози, зменшення внутрішнього діаметра фолікулів і частоти аденом від дози ацетохлору. Значно слабший у порівнянні з самцями зв'язок збільшення висоти тиреоїдного епітелію та надходженням до організму ацетохлору і навпаки виявлено дозозалежність щодо збільшення частоти аденокарцином.

Збільшення відносної маси залози самців добре корелює зі збільшенням висоти тиреоїдного епітелію та частоти аденом і всіх пухлин, зі зменшенням внутрішнього діаметра фолікулів. У самиць такої кореляції не спостерігається. Якщо у самців спостерігається слабка негативна кореляція внутрішнього діаметра фолікулів з висотою тиреоїдного епітелію, то у самиць виявлено сильний позитивний корелятивний зв'язок поміж цими показниками. Слабка негативна кореляція спостерігається між змінами внутрішнього діаметра фолікулів і частотою аденом та загальної частоти пухлин залози, окрім аденокарцином.

Найміцніший достовірний зв'язок серед усіх показників, що аналізуються, встановлено поміж змінами висоти тиреоїдного епітелію у самців та частотою аденом і всіх пухлин залози. Це підтверджує, що збільшення частоти аденом обумовлене надмірною стимуляцією щитоподібної залози, тоді як походження аденокарцином має інший механізм [5, 9]. Про що свідчить також відсутність кореляції частоти аденокарцином з частотами аденом і пухлин взагалі, а також з негативним зв'язком між іншими показниками функції залози. У самиць кореляція між зміною частоти пухлин і показниками функції залози відсутня.

Таким чином, у шурів обох статей не встановлено будь-яких кореляційних залежностей між впливом ацетохлору на функцію ЩЗ і розвитком аденокарцином. Відсутність будь-яких закономірностей щодо зміни частоти аденокарцином залежно від дози у самців не дає можливості відносити ці ефекти до канцерогенезу. Стимуляція проліферації клітин ЩЗ при надходженні ацетохлору до організму шурів призводить до розвитку аденом. У самиць така дія ацетохлору невиразна і носить більш складний характер. Максимальний стимулюючий ефект спостерігався у дозовому інтервалі від 1 до 10 мг/кг м.т. При подальшому надходженні до організму ацетохлору у дозі 100 мг/кг посилення функції залози не спостерігалось, але частота аденокарцином збільшувалась. За рахунок цього збільшення спостерігається кореляційний зв'язок між дозою надходження ацетохлору до організму самиць і частотою аденокарцином. Проте відсутність статистично вірогідного збільшення частоти аденокарцином дозволяє тільки припускати можливість індукції канцерогенезу ЩЗ у самиць шурів ацетохлором у дозах понад 100 мг/кг.

Наведені вище гістологічні дані вказують на ознаки депонування тиреоїдних гормонів. Тобто в даних умовах в організмі самиць потреба у тиреоїдних гормонах зменшується. Представлені результати кореляційного аналізу підтримуються існуючими експериментальними даними [5, 10, 14]. Згідно з цими даними у самців функціональна напруженість ЩЗ вища і вони більш чутливі до впливу ксенобіотиків-тиреотоксикантів.

Порушення функціонування щитоподібної залози, як і всієї ендокринної системи ксенобіотиками, до яких належать і пестицидні препарати, може виникати в разі їх дії безпосередньо на залози внутрішньої секреції, змінюючи синтез і швидкість секреції тропних гормонів, або опосередковано, через вплив на транспортну функцію крові, нервову систему, метаболізм гормонів у печінці, зміну структури мембран органів-мішеней, кількості рецепторів. Відомо, що організм є надто чутливим до зменшення тиреоїдних гормонів.

Біосинтез та секреція тиреоїдних гормонів регулюються гіпоталаму-

сом (тиреотропін-релізінг гормон), який діє на передню долю гіпофізу (тиреостимулюючий гормон), що впливає безпосередньо на ЩЗ. Дефіцит гормонів в плазмі крові включає за участю гіпоталамуса секрецію гіпофізом тиреостимулюючого гормону, який впливає на клітини ЩЗ, посилює синтез гормонів, гіпертрофію клітин та їхню проліферацію. Така стимуляція проліферації клітин ЩЗ призводить до розвитку аденом і сприяє виникненню раку.

За проведеними гістологічними дослідженнями безпосередньої пошкоджуючої дії ацетохлору на ЩЗ не виявлено.

ЩЗ забезпечує організм йодвміщуючими тиреоїдними гормонами [9], синтез яких відбувається через йодний цикл. Механізм захвату йодиту зветься йодною помпою, яка завдяки великому кровотоку через ЩЗ перекачує з організму до тканини залози до 40 % йодиту. При цьому концентрація I⁻ у залозі у 30-40 разів перевищує як таку у сироватці крові. Процес транспорту йодиту інгібується деякими йонами — SCN⁻, ClO₄⁻, NO₃⁻, BF₄⁻, серед яких найбільш активні тiocіанати та перхлорати. Peroксидаза ЩЗ окислює йодит до гіпойодату. Ця активна форма йодиту взаємодіє з тирозинними залишками тиреоглобуліну, глікопротеїну, який накопичується у клітинах фолікулів щитоподібної залози. В результаті цієї реакції утворюються монойодтирозильні та діюдтирозильні залишки. Зв'язування монойодтирозильного та діюдтирозильного залишків утворює гормон трийодтирозин, T₃, а двоходіодтирозильних залишків — тироксин, T₄. T₃ і T₄ накопичуються у клітинах у зв'язаній з тиреоглобуліном формі і надходить у кров завдяки протеолітичній реакції.

Літературні данні про вплив ацетохлору або подібних за хімічною структурою речовин на поглинання йодиту та активність пероксидази ЩЗ відсутні. Але теоретично можна припускати, що високо реакційні метаболіти ацетохлору — діалкілбензохінон іміни завдяки високому кровотоку в залозі можуть надходити до тиреоцитів і втручатися у перебіг вищенаведених окисно-відновлених реакцій при синтезі гормонів [3, 13]. Метаболізм ацетохлору в організмі шурів і людини якісно подібний і відбувається за

участю цитохромів P-450 (CYP3A4, CYP2B6), але відрізняється за кількісними показниками. Основним метаболітом ацетохлору є 2-хлор-н-(2-метил-6-етилфеніл) ацетамід. Подальший метаболізм цього продукту призводить до утворення 2-метил-6-етиланіліну, з якого утворюється реакційний метаболіт діалкілбензохінон імін [13]. Відомо також, що амід порушує синтез T_3 і T_4 [10]. Доказами цього можуть бути такі морфологічні ознаки: як легкофарбований колоїд з пристінними резорбційними вакуолями, що спостерігалось у наших експериментах.

Опосередкований екстратиреоїдальний вплив ацетохлору може проявлятися при порушенні транспорту, метаболізму і екскреції гормонів. T_3 і T_4 накопичуються в клітинах у зв'язаній з тиреоглобуліном формі і секретуються у кров завдяки протеолітичній реакції. В плазмі крові T_4 має високу афінність до транспортних протеїнів, зокрема до тироксинзв'язуючого глобуліну (TBG) та преальбуміну і альбуміну. Утворює з ним комплекс, який через кров'яне русло транспортується до периферичних тканин організму, де в клітинах перетворюється на T_3 (активна форма гормону, яка зв'язується з тиреоїдним рецептором і реалізує відповідну функцію). Константи зв'язування T_4 з тироксинзв'язуючим глобуліном, транстиретином (преальбуміном) і альбуміном 10^{-10} , 10^{-7} , 10^{-5} відповідно. Слід відзначити, що саме ця ланка механізму реалізації тиреотропних ефектів має видоспецифічні відмінності. У гризунів у плазмі відсутній тиреоглобулін. Таким чином, тироксинзв'язуюча функція

транспорту білків плазми крові високо специфічна і вірогідність впливу на цей процес ацетохлору низька.

За даними літератури найбільш вірогідним фактором впливу ацетохлору на функцію ЩЗ є порушення метаболізму гормонів. Для багатьох пестицидів тиреотоксикантів показано зв'язок між підвищенням активності монооксигеназ і відповідно T_4 уридиндифосфат — глюкуронозилтрансферазної активності у печінці самців і зниженням рівня T_4 у крові.

Екскреція і метаболізм T_3 і T_4 відрізняються. T_3 виділяється здебільшого у вигляді сульфатів, а T_4 у вигляді похідних глюкуронової кислоти. Тому зниження концентрації саме T_4 у шурів, які отримували алахлор і ацетохлор у великих дозах може пояснюватися саме індукцією монооксигеназної системи і підвищенням уридиндифосфат — глюкуронозилтрансферазної активності. Цей процес здійснюється у декілька стадій. Спочатку синтезується активований проміжний продукт — уридинфосфатглюкуронова кислота, а потім фермент уридиндифосфат — глюкуронозилтрансфераза переносить глюкуронову кислоту з комплексу з уридиндифосфатом до субстрату — T_4 . Субстратами цієї реакції слугують продукти монооксигеназних реакцій. Тому для підвищення активності такої системи необхідна індукція відповідних ізоформ цитохрому P-450, яка можлива під впливом значних доз ксенобіотиків, у тому числі й ацетохлору. В представлених експериментах змінена функція ЩЗ спостерігається при надходженні ацетохлору в дозі 1 мг/кг м.т., яка, на наш погляд, недостатня для індукції

цитохрому P-450, через те, що ацетаніліди не належать до сильних індукторів мікросомальних оксидаз [10]. З підвищенням дози до 10 мг/кг м.т., такий механізм впливу ацетохлору на функції ЩЗ можливий. Але подальше підвищення дози 100 мг/кг м. т. призводить до посилення ефекту тільки у самців.

Зменшення активності ферменту, 5'монодейодинази, який перетворює T_4 до більш активного гормону T_3 , може приводити до зміни балансу цих гормонів у плазмі крові й ініціювати секрецію тиреотропного гормону гіпофізом. Незважаючи на існуючі в літературі дані про пригнічення активності цього ферменту ацетохлором у клітинах мозку жабенят [7], у плазмі крові шурів, що отримували ацетохлор, виявлено зменшення концентрації тільки T_4 [5]. Тому такий механізм впливу ацетохлору на функцію ЩЗ у шурів малоімовірний.

Таким чином, надходження ацетохлору до організму шурів самців у діапазоні доз від 1 мг/кг до 100 викликає дозозалежне стимулювання функції ЩЗ, обумовлене підвищенням метаболізму тироксину або можливим впливом на синтез тиреоїдних гормонів, яке призводить до виникнення аденом. За морфометричними даними у самиць стимулювання функції ЩЗ спостерігається тільки в дозах 1 і 10 мг/кг м.т. і не спричиняє до дозозалежного збільшення частоти аденом. Встановлені порушення функції ЩЗ не впливають на частоту аденокарцином у шурів. Безпосередньої пошкоджуючої дії ацетохлору на ЩЗ не виявлено.

ЛІТЕРАТУРА

1. 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Національна доповідь України, - К.: Атака, 2006. — 224 с.
2. Risk assessment for benefits analysis: framework for analysis of a thyroid-disrupting chemical /D.A. Axelrad, K. Baetcke, C. Dockins [et al]// J Toxicol. Environ. Health.- 2005. — 68, №11-12. — P837-855.
3. Evaluation of the potential carcinogenicity and genetic toxicity to humans of the herbicide acetochlor /J. Ashby, L. Kier, A.G. Wilson [et al]// Hum. Exp. Toxicol.- 1996. - 9, №15.- P. 702-735.
4. Report of the FQPA. Tolerance Reassessment Progress and Risk Management Decision for Acetochlor. — US EPA.- 2006.- 12 p.
5. Hurley P.M. Mode of Carcinogenic Action of Pesticides Inducing Thyroid Follicular Cell Tumors in Rodents / P.M. Hurley, R.N. Hill, R.J. Whiting — Environ. Health. Perspect.- 1998. — 106, №8.- P. 437-444.
6. Mode of action of thyroid tumor formation in the male Long-Evans rat administered high doses of alachlor /A.G. Wilson, D.C. Thake, W.E. Heydens [et al.] // Fundam. Appl. Toxicol.- 1996. -1, №33.- P.16-23.
7. Exposure to the herbicide acetochlor alters thyroid hormone-dependent gene expression and metamorphosis in *Xenopus Laevis* /D. Crump, K. Werry, N. Veldhoen [et al.] // Environ. Health. Perspect.- 2002. -110, №12.- P.1199-1205.
8. Недопитанская Н.Н. Использование морфометрического анализа для оценки токсического действия пестицидов на плаценту и щитовидную железу. Методические рекомендации. / Н.Н.Недопитанская, Н.И.Нероденко, Л.Н.Бадаева.- Киев: ВНИИГИНТОКС МЗ СССР, — 1991.- 9 с.

9. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен, Х. Теппермен; пер. с англ. - М.: Мир, 1989. - 656 с.
10. Capen C.C. The effects of xenobiotics on the structure and function of thyroid follicular and C-cells / C.C. Capen, S.L. Martin/ Toxicol Pathol.- 1989.- 2, №17.- P. 266-293.
11. Морфофункциональные исследования в гигиене / Бонашевская Т.И., Беляева Н.Н., Кумпан Н.Б., Панасюк Л.В.- М.: Медицина. 1984.- 157 с.
12. Тронько Н.Д. Современные представления о канцерогенезе щитовидной железы / Н.Д. Тронько, Т.И. Богданова // Журн. АМН України.- 1999.- 5, №3.- С.503-515.
13. Comparative metabolism of chloroacetamide herbicides and selected metabolites in human and rat liver microsomes / S. Coleman, R. Linderman, E. Hodgson, R.L. Rose Environ. Health. Perspect. — 2000 — 108, №12. — P. 1151-1157.
14. Risk assessment of Thyroid Follicular Cell Tumors./ Hill R.N., Crisp T.M., Hurley P.M., Rosenthal S.L. Et al./ Environ. Health. Perspect. — 1998.- 106, №8.- P. 447-457.

Е. В. Решавская, Е.А. Баглей, Е.Г. Бутенко

ДОЗАЗАВИСИМОСТЬ ВЛИЯНИЯ АЦЕТОХЛОРА НА ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ КРЫС ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ацетохлор — один из наиболее распространенных гербицидов в Украине.

Цель работы — установить закономерности воздействия ацетохлора на функцию щитовидной железы.

Методы. Крысам Вистар вводился ацетохлор технический (95 %) внутрижелудочно в дозах: 0, 1, 10 и 100 мг/кг м.т. на протяжении 12 и 24 месяцев. Оценка функции щитовидной железы проводилась по гистологическим и морфометрическим критериям.

Результаты. У самцов в диапазоне доз от 1 до 100 мг/кг было выявлено дозозависимое стимулирование функции щитовидной железы, которое приводит к образованию аденом. У самок стимулирование функций происходит в дозах 1 и 10 мг/кг и не приводит к дозозависимому увеличению частоты аденом. Прямого повреждающего действия ацетохлора на щитовидную железу не установлено. Выявленные нарушения функции щитовидной железы не влияют на частоту аденокарцином.

Ключевые слова: ацетохлор, щитовидная железа, крысы, гистоморфометрические исследования.

O.V. Reshavska, E.A. Bagley, O.G. Butenko

DOSE DEPENDENCE OF INFLUENCING OF ACETOCHLOR ON THE THYROID OF RATS FROM DATA OF HISTOMORPHOLOGICAL RESEARCHES

Acetochlor is one of the most widely used herbicides in the Ukraine. Aim of the work was to study the regularities of acetochlor influencing on the function of thyroid.

Wistar rats were administered Acetochlor technical (95%), via oraly gavage at 0,1,10,100, mg/kg b.w. during 12 or 24 month. Males in the range of doses 1-100 mg/kg b.w. had dose dependence stimulation of function of thyroid, which results in formation of adenomas. For females stimulation of function takes a place in doses 1 and 10 mg/kg b.w. and does not result in the dose dependence increase of frequency of adenomas. Direct damaging a thyroid action of Acetochlor it is not set. The exposed violations of function of thyroid do not influence on frequency of gland adenocarcinomas.

Key words: acetochlor, rats, thyroid, histomorphological researches

Надійшла до редакції 26.02.10