

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**
МИНИСТЕРСТВО СРЕДНЕГО И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

САБИРОВА ДИЛНОЗА ШУХРАТОВНА

**«РОСТ И СТАНОВЛЕНИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У
ПОТОМСТВА В УСЛОВИЯХ ВНУТРИТРОБНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
ПЕСТИЦИДОВ ЧЕРЕЗ ОРГАНИЗМ МАТЕРИ»**

МОНОГРАФИЯ

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ - 510000

САМАРКАНД – 2025

Рост и становления коры надпочечников у потомства в условиях внутритробного воздействия пестицидов через организм матери.

Сабирова Дилноза Шухратовна

- Самарканд: 2025-106 с.

В монографии обобщены данные литературы и многолетние исследования коллектива Самаркандского государственного медицинского университета посвященные вопросам влияния пестицидов на организм и развитие надпочечных желёз в постнатальном периоде развития. Монография предназначена для эндокринологов, врачей общей практики, магистров, клинических ординаторов и студентов медицинских институтов.

Рецензенты:

1. **Хасанова Д.А.** – Доктор медицинских наук (DSc), профессор кафедры Анатомии, клинической анатомии Бухарского государственного медицинского института.

2. **Самиева Д.У.** – Профессор, Доктор медицинских наук (DSc), заведующий кафедры Патологической физиологии Самаркандского государственного медицинского университета.

.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. ВЛИЯНИЕ ПЕСТИЦИДОВ НА ОРГАНИЗМ И РАЗВИТИЕ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЁЗ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ РАЗВИТИЯ.....	8
§ 1.1. Пестициды нового поколения и влияние их на развитие и дифференцировку органов эндокринной системы.	8
§1.2. Современные представления о механизме неблагоприятного воздействия пестицидов на морфофункциональное состояние коры надпочечной железы в раннем постнатальном периоде развития	15
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДОВ.....	29
§ 2.1. Токсикологическая характеристика пестицида пиретроида лямбда- цигалотрин	29
§ 2.2. Токсикологическая характеристика пестицида пиретроида циракс и постановка эксперимента	31
§2.3. Методы исследования.....	35
ГЛАВА III. ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И СТАНОВЛЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ В ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДОВ.....	38
§ 3.1. Определение морфологических и морфометрических изменений структур коркового вещества надпочечников.....	38
§ 3.2. Сравнительная ультраструктура клеток паренхимы коркового вещества надпочечников контрольной и экспериментальной группы животных.....	48

§ 3.3. Результаты морфометрического изучения структурных частей надпочечников в раннем постнатальном онтогенезе и сравнительный анализ данных	58
ГЛАВА IV. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И СТАНОВЛЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПЕСТИЦИДОВ.....	65
§ 4.1. Результаты иммуногистохимического исследования коркового вещества надпочечников.....	65
§ 4.2. Определение уровня концентрации гормонов гипофиза и коры надпочечников у экспериментальных животных.....	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	78
Список использованной литературы.....	86

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТГ –адренокортикотропный гормон
Ап –апоптоз
АР –андрогенный рецептор
ДДТ –дихлордифенилтрихлорэтан
ГХБ –гексахлорбензол
ГР –гормон роста
ГГН –гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
ГКС –глюкокортикоид
ЗЭС –зернистая эндоплазматическая сеть
Кор –кортизол
КГ –комплекс Гольджи
Кол –коллоид
Л –лизосома
ЛСТ –ламбда-цигалотрин
М –митохондрия
Мв –микроворсинки
НФ –нонилфенол
СГ –соматотропный гормон
СВ –секреторная вакуоль
ТТР–транстиретин
ФПН –циракс
ЭРХ –эндокрин-разрушающий химикат
ЭРП –эндокрин-разрушающий пестицид
Я –ядро
Яд –ядрышко
Гипоталамо-гипофизарно надпочечниковая (ГГН)

ВВЕДЕНИЕ

Имеется достаточное количество и виды химических веществ, используемых в сельском хозяйстве, которые могут оказывать токсическое воздействие на все органы и, в частности, на железы внутренней секреции, прежде всего, как на центральные органы, так и на периферические её части. Они, плохо действуют на секрецию гормонов на всех этапах, их транспорт, функцию и центральную регуляцию. Этими пестицидами являются большинство из них, такие как ядохимикаты нового поколения, и они различными способами могут проникнуть в организм и привести к эндокринным нарушениям. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире отравлению пестицидами подвергаются от 500 тысяч до 2 миллионов человек, причем у до 40 тысяч из них отравление завершается смертельным исходом¹. Имеются вещества, выборочно неблагоприятно действующее на надпочечные железы, в основном корковое вещество этих органов, нарушающие секрецию стероидных гормонов и становление этих структур повреждая различные этапы метаболизма. Имеется небольшое количество работ, где говорится об отрицательном влиянии химически отравляющих веществ на развитие и рост молодого растущего организма в постнатальном периоде развития.

В текущий период активно проводятся исследования в различных странах мира, направленные на анализ токсических эффектов пестицидов на внутриутробный и ранний постнатальный организм. Основные приоритеты включают в себя разработку стратегий профилактики эндокринных нарушений, вызванных пестицидами в постнатальном периоде, через изучение соответствующих механизмов; оценку уровней маркерных гормонов в гипофизе и надпочечниках; анализ морфологических аспектов плохого влияния небольших доз ядохимикатов в период раннего постнатального развития; слежение за процессами апоптоза и

¹ Основные показатели здоровья по европейскому региону. ВОЗ, 2014 год.

пролиферации клеток в тканях и органах организма потомства при воздействие пестицидов на организм матери. Улучшение качества жизни и смягчение неблагоприятного воздействия пестицидов на внутриутробное и раннее постнатальное развитие предполагает внедрение в практику принципы здорового образа жизни с использованием научных данных по стратегии профилактики, своевременной ранней диагностики и лечения с учётом патогенеза заболевания.

В нашей стране осуществляются комплексные меры, направленные на развитие медицинской сферы, в частности на снижение функциональных нарушений органов эндокринной системы и их осложнений, а также совершенствование и профилактику, методов лечения заболевания где в результате реализации достигаются определенных результатов.

ГЛАВА I. ВЛИЯНИЕ ПЕСТИЦИДОВ НА ОРГАНИЗМ И РАЗВИТИЕ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЁЗ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ РАЗВИТИЯ

§ 1.1. Пестициды нового поколения и влияние их на развитие и дифференцировку органов эндокринной системы.

Республика Узбекистан, обретя статус независимого государства, принимает самое активное участие в решении глобальных проблем, связанных с охраной окружающей среды и здоровья населения. Среди них угроза ограниченности земли и её низкий качественный состав; интенсивное загрязнение почв минеральными удобрениями, гербицидами и пестицидами, различными видами промышленных и бытовых отходов. Определены также основные направления усиления экологической безопасности в настоящее время.

Современная наука накопила достаточное количество убедительных факторов, свидетельствующих об отрицательном влиянии неблагоприятной эколого-гигиенической обстановки на здоровье населения. Проведённые в последние годы многоплановые исследования доказали связь между ухудшением здоровья населения и загрязнением объектов окружающей среды пестицидами, и другими химическими веществами.

Защита окружающей среды с целью укрепления общественного здоровья является одной из наиболее приоритетных задач экономического и социального развития республики [16; с.179-180]. В настоящее время среди многочисленных антропогенных факторов, воздействующих на окружающую среду и здоровье населения, особое место занимают различные классы пестицидов. Наблюдается устойчивая тенденция к увеличению использования пестицидов в сельском хозяйстве.

Исследование морфологических и морфофункциональных последствий воздействия ядохимикатов на животных в результате эксперимента выявило, что даже при малых дозах пестицидов могут

проявляться реактивные неблагоприятные эффекты, которые также могут наблюдаться у людей. Это всё приводит к увеличению интереса у учёных к исследованию механизмов действия и осложнений, которые могут проявляться как у животных, так и у людей [75; с.293-342].

Среди современных пиретроидных ядохимикатов имеются различные классы пестицидов, которые имеют антропогенное происхождение. Некоторые из них могут на протяжении длительного времени находиться на почве или окружающей среде, накапливаться в тканях органов не только животных, но и людей. При этом они оказывают постоянное неблагоприятное воздействие нарушая механизмы регуляции органов и систем. Эти вещества могут привести к развитию опухолей как доброкачественных, так и злокачественных, нейропсихическим расстройствам и другим заболеваниям [40; с.78-89].

Использование пестицидов различного характера действия в сельском хозяйстве и промышленности и нарушение при этом экологического равновесия в нашей стране и в мире в целом может явиться причиной роста различных токсических поражений органов как животных, так и людей. Внедрение в сельское хозяйство и промышленность всё новых химикатов нарушает экологическое равновесие между окружающей средой и живыми организмами, что может явиться одной из главных причин развития различных неблагоприятных осложнений различной степени тяжести и является растущей угрозой всему человечеству. [1; с.384. 3; с.278-281. 9; с.65-67. 13; с.9-12].

Известно, что вызывая неблагоприятные выраженные структурные изменения и нарушения обмена веществ тканей и органов, клеток и субклеточных структур пестициды являются структурным и метаболическим ядом. Анализируя связь между действием пиретроидов и химическим составом определено, что содержание цианогенной группы обладает очень высокой токсичностью для теплокровных животных по сравнению с химическими веществами не содержащими цианоген. Такие вещества

показывают своё токсическое воздействие независимо от способа применения и проникновения в организм [2; с.496. 6; с.69-71].

Проведенные эксперименты на животных, клинические исследования и эпидемиологические данные показывают, что пестициды являются серьёзной угрозой для здоровья населения. По сравнению с другими химическими соединениями, пестициды обладают рядом характеристик: они намеренно вносятся в окружающую среду, неизбежно циркулируют в ней, могут контактировать с большим числом людей, обладают высокой биологической активностью, направленной на уничтожение вредных организмов. К настоящему времени доказано неблагоприятное действие многих пестицидов на организм, что приводит к развитию патологических состояний. В связи с этим вновь предпринято изучение влияния пиретроидных пестицидов на пищеварительную и выделительную систему организма [17; с.84-86].

Эти вещества активно изучаются, и существует множество обзоров, посвященных их разрушительным свойствам. Имеются научные работы последних лет, которые направлены на изучение экологического воздействия пестицидов с учетом эпигенетических изменений, которые, имеют значение и связь с повышенной восприимчивостью к болезням [86; с.111-120]. Однако морфологические исследования в ранние часы острого отравления отсутствуют. Считаем, что изучение ранних часов отравления необходимым, так как основные изменения в органах находят именно в ранние сроки. Влияние пестицидов на организм человека до настоящего времени остается малоизученной проблемой медицины. Полностью не раскрыты их метаболизм и механизм развития патологических изменений в органах и тканях человека.

В последнее время проведены много научных, посвящённых выявлению связей между имеющимися условиями во внутриутробной жизни, массы новорождённого при рождении и возникновением хронических патологических изменений в органах взрослого, в виде метаболического синдрома и нейропсихические расстройства. Данные исследования дали

возможность сформулировать новые причинно-следственные концепции по происхождению различных заболеваний человека, основанную на истории здоровья и болезни. Согласно этим концепциям, большинство заболевания человека могут быть связаны с изменениями в программировании регуляторных систем организма под воздействием различных внешних вредных факторов окружающей среды. Вещества различной химической природы, оказывающие разрушительное действие, однозначно, могут оказывать определенное воздействие на структурно-функциональное состояние коры надпочечников.

Несмотря на то что корковое вещество надпочечников остается мало изученным органом внутренней секреции при воздействии различных эндокринно-негативно действующих веществ [86; с.111-120], малое количество исследований, проведенных с использованием различных эндокринно-активных веществ (например, фталатов, этомидата, бисфенол-А), позволяют выявить некоторые нарушения процесса стероидогенеза в клетках коры надпочечников [203; с.28-40. 116; с.197-200].

В последнее время немалый интерес вызывают научные исследования, посвящённые механизмам, через которые различные эндокринно-активные вещества, в частности фталаты [118; с.29-30], оказывают разрушительное воздействие. Предполагается, что воздействие эндокринно-активных веществ на ранних стадиях развития (например, на модели фталатов) могут вызывать эпигенетические изменения, которые повышают риск развития различных заболеваний уже в зрелом организме. Исследования надпочечников и их роли в развитии заболеваний зрелого периода жизни привлекают все больший интерес исследователей.

Гипоталамо-надпочечниковая (ГН) цепь является очень важным элементом нейроэндокринной регуляции и играет особую роль в ответах на стресс адаптационного характера, имеющее жизненно важное значение для здоровья и развития организма как до, так и после рождения. У большинства видов млекопитающих зрелость ГН связи наступает к концу беременности,

сопровождаясь значительным увеличением уровня глюкокортикоидов в крови плода. Такой рост необходим для развития легких, поскольку он способствует синтезу легочного поверхностно-активного вещества. Кроме того, ГН связь оказывает важное влияние на рост и становление различных других органов, такие как органы нервной, выделительной и эндокринной систем [125; с.391-402]. Однако, возможности гипоталамо-надпочечниковой системы зависят от адекватного уровня глюкокортикоидов на стадиях развития. Иначе процессы органогенеза могут пройти по измененной и, возможно, неправильному направлению. В последние годы все больше исследований указывают на то, что ГН связь играет ключевую роль в патологиях. Изменения в функционировании ГН связи можно наблюдать при различных заболеваниях, включая депрессию [63; с.1654], заболевания ССС [117; с.2078-2083], сахарный диабет и метаболический синдром [83; с.43-53].

В исследованиях было установлено, что нарушение функции ГГН цепи и некоторые заболевания, возникающие во взрослом организме, связаны с неблагоприятными воздействиями внешней среды во время беременности [85; с.633-645]. Например, нарушения в работе ГГН системы, которые связаны с регуляцией стрессовой реакции, является основным осложнением пренатального воздействия синтетических глюкокортикостероидов [184; с.446-454]. Такие вредные привычки, как курение матери (включая воздействие сигаретного дыма) тоже может считаться неблагоприятным фактором риска при развитии недоношенности, когнитивных дефектов у детей и других врождённых проблем при рождении [87; с.226-233. 201; с.219-241]. Экспериментальные изучения на животных указывают, что большинство заболеваний, проявляющиеся во взрослом организме, такие как нервно-психические расстройства, метаболический синдром и нарушения обмена веществ, обычно связаны с неправильной работой ГГН системы, которое обычно бывает вызванным в результате воздействия ксенобиотиков на плод и новорожденных [77; с.1581-1587. 85; с.633-645. 95; с. 115-122. 113; с.307-313. 163; с.263-273. 181; с.227-234].

Проведенные экспериментальные исследования на животных и клинические изучения человеческого организма указывают на особую уязвимость цепи Гипоталамус-Гипофиз-Надпочечники (ГГН) при неблагоприятных условиях в период пренатального развития. Нарушение регуляции функционирования этой системы в раннем возрасте может создать условия для возникновения ряда хронических заболеваний во взрослом организме в течение жизни. Пренатальное воздействие ксенобиотиков приравнивается с неблагоприятными условиями беременности и рассматривается как фактор, способствующий возникновению различных патологий, включая нарушения структуры, функциональные нарушения, задержку развития плода и наступления его смерти. Нарушение внутриутробного развития – это очень часто как результат токсичности, проявляющееся в отставании в росте плода в утробе матери в период беременности. [179; с.138-147]. Задержка развития плода связана не только с его дистрессом, асфиксией новорожденных и перинатальной смертностью. Это связано и с последующими нарушениями в физическом и умственном развитии, а также увеличением восприимчивости к осложнённым заболеваниям взрослых. Патологическое состояние физиологических процессов организма у беременных играет немаловажное значение в процессе становление плода. Отдельные исследователи подчёркивают, что нарушения нормального уровня гормонов надпочечников, в частности глюкокортикоидов в крови у матери может явится причиной развития пренатальной токсичности, обусловленной стрессом [36; с.174-182].

Нормальные физиологические особенности структуры, функционирования, дифференциации и регуляции Гипоталамус-Гипофиз-Надпочечниковой (ГГН) оси в период эмбрионального развития еще не полностью изучены. Надпочечники, выступающие в качестве эффекторного органа ГГН оси, являются одними из самых ранних и динамично развивающихся органов. Исследования показали, что в середине периода беременности масса надпочечников равна примерно 10-15% массы печени

плода, а у новорожденных это соотношение выше 20 раз. У взрослого организма это соотношение доходит до 100-кратного увеличения массы печени к массе надпочечников [187; с.311-318].

При воздействии пестицидов у ГГН система взрослого организма повышается восприимчивость к различным заболеваниям, в том числе к психическим расстройствам и нарушению обмена веществ. Такие последствия как когнитивные нарушения и иммунодефициты, которые могут быть вызваны воздействием пестицидов в пренатальный или ранний постнатальный период развития, обычно проявляются после рождения и могут сохраняться во взрослом организме [180; с.627-631. 163; с.263-273]. Большинство этих явлений отрицательного воздействия связаны с нарушениями внутриутробного программирования ГГН системы. Нарушения в нейроэндокринной системе, которые происходят в пренатальный период в результате нарушения программирования ГГН системы, являются ключевыми механизмами, которые могут привести к различным патологиям, включая другие заболевания и психоэмоциональное аномальное поведение, которые связаны с деятельностью ГГН системы. Таким образом, воздействие пестицидов во время внутриутробного развития оказывает неблагоприятное влияние на потомство. Это влияние на деятельность и становление Гипоталамо-Гипофизарно-Надпочечниковой (ГГН) системы плода может происходить не только через систему мать-плацента-плод, но и в результате прямого влияния ядохимиката на ГГН систему плода. Такие изменения наблюдаются и в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе плода, которая обычно бывает связана с нарушением систематизирования нейроэндокринной системы, и приводит к увеличению чувствительности к всяким хроническим болезням у взрослых. Воздействие на потомство через плаценту матери может иметь важное значение в развитие изменений в программирования ГГН системы у плода. Однако, ядохимикаты непосредственно могут вызывать аномальные эпигенетические модификации и нарушения в развитии важных генов, и этим нарушать окислительный

метаболизм в органах, связанных с ним, таких как корковое вещество надпочечников плода, что также является результатом изменений в программировании ГГН цепи плода. Таким образом, конкретные механизмы и их характеристика, которая относится к воздействию на ГГН систему в разные периоды и длительные негативные осложнения, являются малоизученным. Вследствие чего, остаётся актуальным дальнейшее изучение механизма аномальной деятельности ГГН системы плода и связанные с ним заболевания во взрослом организме, вызванных пренатальным воздействием, так же пестицидов. Такие исследования дадут возможность разработать рекомендации для профилактических мер и диагностике заболеваний, которые возникают во время эмбрионального развития.

Гормоны оказывают специфическое воздействие на специальные клетки- клетки-мишени, вызывая у них конкретные изменения в обменных процессах.

Таким образом, гормоны представляют собой специализированные регуляторы, вырабатываемые эндокринными органами и доставляемые к специальным воспринимающим их действие клеткам-мишеням клеткам через кровотоки.

§1.2. Современные представления о механизме неблагоприятного воздействия пестицидов на морфофункциональное состояние коры надпочечной железы в раннем постнатальном периоде развития

В настоящее время имеется много научных исследований, которые касаются взаимосвязи между жизнью в эмбриональный период в неблагоприятных условиях, состоянием новорожденного и заболеваниями хронического характера во взрослом организме (нервно-психические расстройства, метаболический синдром). В результате этих данных появилась такая концепция происхождения заболеваний человека, которая основана на истоках развития здоровья и заболеваний. Согласно этому, в основе большинства заболеваний встречающихся у человека лежат нарушения программирования регуляторных систем организма под

воздействием различных неблагоприятных и вредных факторов внешней среды. Вещества химической природы, влияющие разрушительно на эндокринную систему, однозначно, оказывают определенное неблагоприятное воздействие на морфофункциональное состояние надпочечников. Однако, корковое вещество надпочечников является мало изученным органом желёз внутренней секреции при воздействии ЭРХ [80; с.111-120]. Мало работ, с использованием на эксперименте ЭРХ (фталаты, этомидат, бисфенол-А и другие) которые выяснили малые нарушения процесса стеродогенеза в клетках коркового вещества надпочечников [202; с.1165-1168. 116; с.197-200]. Последнее время учёные интересуются механизмами, говорящие об отрицательном эффекте на эндокринную систему различных пестицидов, прежде всего, фталатов [118; с.29-30]. Имеются предположения, при действии различных пестицидов отрицательно действующим на эндокринную систему в эмбриональный период приводит к эпигенетическим изменениям, которые в будущем может повышать риск возникновения заболеваний у взрослых.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) система — это основное звено нейроэндокринной системы, которая выполняет главную роль в защитных реакциях на внешнее стрессовые моменты, которые могут считаться критическим для развития и становления органов и здоровья людей, в пре и постнатальный период развития. У многих млекопитающих, становление и развитие ГГН системы происходит к концу эмбрионального развития с проявлением повышения концентрации глюкокортикоидов в крови плода. Такое повышение нужен для развития и формирования легких плода. Потому что, это способствует синтезу и образованию легочного сурфактанта. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система имеет важную роль в развитии и созревании других органов тоже, таких как головной мозг, щитовидная железа, почки и т.д. [125; с.391-402]. Но, ещё возможности ГГН очень тесно связаны с определённым уровнем глюкокортикоидов на всех конкретных стадиях созревания. В другом случае

система развития органов и систем по другому неправильному пути и траектории развития. Большое количество научных работ в последнее время показывает роль ГГН в нескольких патологиях. Нарушение функционального состояния ГГН отмечаются при депрессии [63; с.1654. 100; с.203-209. 157; с.220-222], заболеваниях сердечно-сосудистой системы [117; с.2078-2083], сахарном диабете и метаболическом синдроме.

И ещё, было установлено, что нарушение функции ГГН системы и некоторые болезни взрослого организма могут возникнуть благодаря неблагоприятным факторам при беременности [85; с.633-645]. Нарушения в ГГН системе, связанные реактивными изменениями на неблагоприятный эффект действия, что является главным осложнением пренатального лечения глюкокортикоидами синтетического происхождения [184; с.446-454]. Обосновано, что вредные привычки матери, в частности курение и даже просто сигаретный дым, может быть причиной риска развития признаков недоношенности или функциональных дефектов у плодов [87; с.226-233, 201; с.219-241]. При экспериментальных исследованиях на животных было выявлено, что в развитие большинства «взрослых заболеваний» (нервно-психические расстройства, метаболический синдром и болезни обмена веществ), имеет огромное значение нарушение функции ГГН системы, возникшее при воздействии пестицидов на плод и новорожденных [77; с.1581-1587, 85; с.633-645, 95; с.115-122, 113; с.307-313. 163; с.263-273, 180; с.627-631].

Научные и клинические наблюдения за состоянием человеческого организма и данные проведенных экспериментальных исследований на животных доказали, что ГГН система особенно уязвима при воздействии неблагоприятных факторов в пренатальный период; нарушение регуляции функции ГГН системы в раннем постнатальном развитии может привести у потомства развитию некоторых заболеваний здоровых на протяжении всей жизни. Воздействие пестицидов во время беременности считается как неблагоприятный фактор в этот период жизни, как токсическое на развитие

потомства, которое может вызвать ряд заболеваний, задержка роста плода или даже гибель. [179; с.138-147]. Эти изменения характеризуются не только с дистрессом или асфиксией новорожденных или гибелью плода, но и отставанием в физическом развитии после рождения, умственной отсталостью и высокой восприимчивостью к заболеваниям взрослых. При этом состояние здоровья матери имеет особую роль во внутриутробном развитии плода. Научные работы последних лет показывают, что при изменении уровня глюкокортикоидов в крови матери является важнейшим механизмом становления и формирования эндокринной внутриутробной токсичности [36; с.174-182].

Морфофункциональная структура, дифференциация и регуляция ГГН системы в различные периоды эмбрионального развития еще не полностью изучены. Как эфферентная часть ГГН системы, надпочечниковая железа считается как один из первым развивающимся органом эндокринной системы [186; с.231-238]. Ксенобиотики, такие как пестициды, токсичные тяжелые металлы и стойкие органические загрязнители, могут влиять на ГГНС, повышая восприимчивость взрослых к различным заболеваниям, включая психические и метаболические расстройства [76; с.77-88]. Метаболизм ксенобиотиков включает пути, изменяющие их химическую структуру, при этом печеночные ферменты играют решающую роль в процессах детоксикации и экскреции [121; с.87-106]. Активация рецепторов ксенобиотиков, таких как рецептор прегнана X (PXR) и конститутивный андростановый рецептор (CAR), необходима для метаболической детоксикации и поддержания гомеостаза в ответ на химические вещества окружающей среды [115; с.3-3]. Кроме того, индивидуальные вариации активности метаболических ферментов, вызванные генетическими различиями, могут влиять на метаболизм ксенобиотиков, дополнительно влияя на пути воздействия и состояние здоровья людей [98; с.03006]. Воздействие ксенобиотиков вовремя пренатального или раннего послеродового периода может оказывать длительное воздействие на

когнитивные функции и развитие иммунной системы, которое сохраняется во взрослом возрасте. Исследования показали, что пренатальная иммунная активация с последующим воздействием загрязняющих веществ в послеродовой период может вызвать двигательные и тревожные поведенческие нарушения у потомства. Это подчеркивает влияние многократного воздействия на неврологические исходы в раннем возрасте [132; с.1172693]. Кроме того, воздействие твердых частиц из окружающей среды на ранних постнатальных стадиях было связано со снижением развития нервной системы у детей в возрасте 2 лет, при этом наблюдались более сильные эффекты по сравнению с пренатальным воздействием [188; с.112946]. Кроме того, факторы окружающей среды, такие как мышьяк, свинец и марганец, связаны с иммунотоксичностью для развития, влияя на иммунную функцию и восприимчивость к болезням на протяжении всей жизни [171]. Более того, пренатальное воздействие фосфорорганических пестицидов связано с ухудшением развития нервной системы у детей, что может повлиять на рискованное поведение в подростковом и юношеском возрасте [151; с.1-10]. Наконец, пренатальное воздействие химических веществ, разрушающих эндокринную систему, было связано со снижением интеллектуальных функций у мальчиков в возрасте 7 лет, что подчеркивает долгосрочное влияние раннего воздействия ксенобиотиков на нервное развитие [169; с.105185]. Изменения нейроэндокринной функции во внутриутробном периоде, связанные с аномальным программированием оси гормона роста и нейроэндокринных гормонов (ГРГ), могут привести к аномальному эмоциональному поведению и другим заболеваниям. Воздействие ксенобиотиков, таких как пестициды, может изменить метилирование ДНК и модификацию гистонов в развивающемся эмбрионе, что влияет на нормальное развитие плода. Влияние на функцию и развитие ГРГ плода может происходить как при непосредственном воздействии токсичных веществ, так и через материнский организм или плаценту. Эти изменения могут привести к повышению уровня восприимчивости организма

к заболеваниям взрослых. Основным фактором, изменяющим формирование и дифференцировку оси ГГН у плода, это воздействие пестицида через плацентарную систему. Ксенобиотики также могут непосредственно вызывать аномальные генные модификации и изменения в развитии, нарушая окислительный метаболизм соответствующих органов. Однако конкретные механизмы и долгосрочные вредные эффекты на ПГ не до конца изучены. Необходимы дальнейшие исследования для понимания механизмов аномального функционирования ГРГ плода и связанных с ним заболеваний, вызванных пренатальным воздействием ксенобиотиков, в частности пестицидов, с тем чтобы разработать рекомендации по профилактике и диагностике внутриутробных заболеваний. [174; с.14550. 176; с.14549. 177; с.93-98].

Судя по данным предоставленных исследовательских работ, предполагаемое количество отравлений пестицидами во всем мире варьируется. В то время как одно исследование показывает, что ежегодно происходит около 3 миллионов случаев отравления пестицидами, приводящих к смерти более 250 000 человек, другое исследование показывает, что ежегодно регистрируется около 740 000 случаев непреднамеренного острого отравления пестицидами, в результате чего около 11 000 человек погибают. Кроме того, согласно историческим информации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в начале 1990-х годов, ежегодно происходило около 1 миллиона непреднамеренных отравлений пестицидами, в результате которых погибало около 20 000 человек. Таким образом, глобальное бремя отравления пестицидами остается серьезной проблемой для общественного здравоохранения: по разным оценкам, количество случаев заболевания и смертельных исходов, регистрируемых ежегодно [34; с.55-56. 51; с.1-19].

Исследования показали, что воздействие пестицидов связано с повышенным риском развития рака, в частности острого миелоидного лейкоза (AML) и колоректального рака (CRC) [59; с.879-912]. Кроме того,

дети, живущие в сельскохозяйственных районах и занимающиеся уборкой и завязыванием овощей, подвергаются более высокому риску воздействия пестицидов и симптомов отравления [90; с.457-460]. Воздействие пестицидов на рабочем месте связано с повышенным риском развития астмы и респираторных симптомов у взрослых, в то время как воздействие пестицидов на детей все еще недостаточно изучено [57]. Почти две трети из более чем 900 зарегистрированных пестицидов предназначены для использования в сельском хозяйстве, включая инсектициды, фунгициды, гербициды и другие химические вещества, представляющие значительную опасность для здоровья сельскохозяйственных рабочих. [128; с.239-271]. Согласно данным исследовательских работ, во всем мире инсектициды составляют 35% из 158 оцененных пестицидов и относятся к чрезвычайно опасным и высоко опасным категориям, в то время как гербициды составляют лишь около 4% от общего количества пестицидов в этих категориях. [161; с.239-249].

Пестициды, обладающие эндокрин-разрушающими свойствами, представляют серьезную угрозу для здоровья человека и окружающей среды. Эти вещества способны нарушать нормальное функционирование эндокринной системы, что может приводить к различным негативным последствиям. Использование эндокрин-разрушающих пестицидов (ЭРП) (таблица №1) в сельском хозяйстве и промышленности представляет серьезную угрозу для здоровья человека и экосистем. Поэтому необходимы строгие регулятивные меры и мониторинг для минимизации воздействия этих опасных веществ. [30; с.292. 23; с.37-41. 8; с.43-44. 7; с.52-58], [11; с.21-25. 20; с.121. 21; с. 181. 35; с.1-12. 111; с1160-1169. 112; с.501-509].

Таблица 1.

Категория воздействия	Последствия	Основные группы эндокрин- разрушающих пестицидов	Примеры веществ
<i>Нарушение репродуктивной функции</i>	-Снижение фертильности -Нарушение развития половых органов -Изменение полового поведения	Пестициды группы альдрина, хлорорганические пестициды	-Альдрин -Диэлдрин -Эндрин -Изодрин -ДДТ -Гексахлорбензол -Линдан
<i>Влияние на развитие и рост</i>	-Задержка полового созревания -Нарушение роста и развития	Фталаты, бисфенолы	-Ди-(2-этилгексил) фталат -Диметилфталат -Диэтилфталат -Бисфенол А -Бисфенол S -Бисфенол F
<i>Влияние на метаболизм</i>	-Нарушение гормонального баланса -Повышение риска ожирения и диабета	Перфторированные соединения	Перфторооктановая кислота, перфторооктансульфонат
<i>Канцерогенное действие</i>	-Повышение риска развития некоторых видов рака	Полибромированные дифениловые эфиры	-Декабромдифениловый эфир - Пентабромдифениловый эфир -Октабромдифениловый эфир

Разнообразная структура ЭРП позволяет им взаимодействовать с рецепторами гормонов, проявляя свое действие в виде геномной и негеномной активности, включая эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и изменения экспрессии микроРНК [37; с.41-82. 170;

с.475-482]. Эндокрин-разрушающие пестициды обладают способностью повышать активность рецепторов гормонов, которое им позволит имитировать воздействие настоящих гормонов. Эти соединения действуют как агонисты, то есть они связываются с рецепторами, предназначенными для естественных гормонов, и инициируют биологический ответ, аналогичный или идентичный тому, который вызывает природный гормон.

Такое поведение ЭРП представляет серьезную угрозу для эндокринной системы, так как приводит к нарушению нормальной гормональной регуляции. Например, связывание ЭРП с эстрогеновыми рецепторами может привести к гиперэстрогенизму, что в свою очередь может вызывать проблемы с репродуктивной системой, такие как снижение фертильности или развитие гормонозависимых опухолей. Аналогично, связывание ЭРП с андрогенными рецепторами может нарушить баланс андрогенов, что может привести к изменениям в развитии и функции половых органов, а также к изменению полового поведения. Также ЭРП могут связываться с рецепторами гормонов и препятствовать их действию, выступая в роли антагонистов. Это означает, что они блокируют рецепторы, предотвращая связывание и активацию природными гормонами, что приводит к нарушению нормальных физиологических процессов. Например, блокирование андрогенных рецепторов может привести к снижению функций, регулируемых андрогенами, таких как развитие и поддержание половых признаков у мужчин.

Кроме того, ЭРП могут вмешиваться в разные стадии обмена гормонов, синтеза, транспорта, утилизации и т.д. При нарушении этих стадий может нарушиться концентрация и эффективность естественных гормонов организма. Например, ЭРП могут ингибировать ферменты, участвующие в синтезе гормонов, что приводит к снижению их уровня. Они также могут изменять транспортные белки, которые переносят гормоны в кровотоке, влияя на доступность гормонов для тканей-мишеней.

Вмешательство ЭРП в метаболизм гормонов может иметь широкие и

серьезные последствия для организма. Нарушение синтеза и утилизации гормонов может привести к гормональному дисбалансу, что в свою очередь может вызвать различные заболевания и нарушения, такие как проблемы с репродукцией, развитие метаболических заболеваний, таких как ожирение и диабет, и даже повышенный риск развития гормонозависимых опухолей.

Исследования показали, что в распылителях пестицидов, подвергающихся воздействию таких химических веществ, наблюдается заметное снижение уровней трийодтиронина (Т3) и тетрайодтиронина (Т4), а также заметное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [1]. Кроме того, пестициды, такие как органофосфаты, известные как химические вещества, разрушающие эндокринную систему, связаны с изменением уровня гормонов щитовидной железы. При хроническом воздействии этих веществ опрыскиватели демонстрируют более высокие уровни ТТГ и более низкие уровни Т3 и Т4 по сравнению с контрольными группами [5]. Кроме того, различные категории химических веществ, разрушающих эндокринную систему, включая полихлорированные дифенилы (ПХБ), пестициды, пластификаторы, такие как бисфенол А (ВРА), и тяжелые металлы, были идентифицированы как потенциальные нарушители функции щитовидной железы, влияющие на выработку, транспортировку и метаболизм гормонов [2; с.496].

Исследования показали, что проживание вблизи сельскохозяйственных угодий может значительно влиять на гормональный статус подростков, приводя к снижению уровня тестостерона и эстрадиола [87]. Кроме того, воздействие пестицидов на таких угодьях ассоциируется с повышением уровня аминотетрагидрофосфоновой кислоты (АМРА) в моче, что может оказывать негативное воздействие на здоровье, особенно у мальчиков [70; с. 114039]. Дополнительно, близость к местам применения пестицидов на фруктово-ягодных плантациях связана с увеличенным риском осложнений беременности и изменением параметров новорожденных, что подчеркивает уязвимость беременных женщин и плода к химическим веществам

окружающей среды [62; с. 56565-56579]. Также было выявлено, что близость к виноградникам увеличивает вероятность гипоспадии у детей, что поддерживает предположение о потенциальной связи между воздействием эндокрин-разрушающих пестицидов и аномалиями развития [53; с.e 0249800].

Пестициды способствуют повышению риска рака молочной железы из-за их свойств, имитирующих эстроген, и токсического воздействия на организм. Исследования показали, что длительное воздействие пестицидов, таких как атразин, дихлофос и эндосульфат, может привести к биохимическим изменениям, повреждению ДНК и изменению кариотипирования, что в конечном итоге способствует развитию рака молочной железы [143; С. 9712.] [71; С. 56534-56541]. Кроме того, фосфорорганические пестициды, такие как малатион и паратион, были связаны с канцерогенезом молочной железы с помощью механизмов, включающих повышенную пролиферацию клеток, нестабильность генома и образование опухолей как в моделях *in vivo*, так и *in vitro* [58; с.7-117]. Воздействие пестицидов на рабочем месте также связано с иммунологическими изменениями и молекулярными изменениями у пациентов с раком молочной железы, влияющими на уровень цитокинов, маркеры окислительного стресса и экспрессию иммунных клеток, что может повлиять на поведение при заболевании и стратификацию риска [68; с.5199]. Исследования показали значительную связь между воздействием ДДТ и риском развития рака простаты, при этом высокое воздействие ДДТ коррелирует с повышенным риском развития рака простаты [40; с. 168-183]. Кроме того, исследования выявили присутствие DDE (дихлордифенилдихлорэтилена), метаболита ДДТ, в перипростатической жировой ткани пациентов, особенно у афро-карибских жителей, и подчеркивается влияние химических веществ окружающей среды на развитие рака простаты [38; С. 114809.]. Кроме того, исследования показали, что воздействие ДДТ может привести к нарушению эндокринной системы,

мутагенным последствиям и потенциальному канцерогенному воздействию, что подчеркивает пагубное влияние ДДТ на здоровье простаты [132; с.1207612].

Воздействие хлордекона ассоциируется с повышенным риском развития рака простаты. Данное соединение, широко применяемое в сельском хозяйстве в качестве инсектицида, оказывает значительное влияние на эндокринную систему, что приводит к различным патофизиологическим изменениям. Исследования демонстрируют, что мужчины, подвергшиеся воздействию хлордекона, имеют значительно более высокий риск развития рака простаты по сравнению с теми, кто не имел контакта с этим пестицидом.

Кроме того, существует тесная взаимосвязь между риском развития рака простаты и семейным анамнезом. Мужчины, у которых ближайшие родственники страдали от этого заболевания, оказываются в группе повышенного риска. Эта связь становится еще более выраженной при учете места проживания, особенно в западных странах, где использование хлордекона было более распространено. Таким образом, эпидемиологические данные указывают на то, что сочетание генетической предрасположенности и экологических факторов, таких как воздействие хлордекона, значительно увеличивает вероятность развития рака простаты. [119; с. 311-327].

Органофосфатные пестициды, такие как дихлофос, связаны с канцерогенным действием и нарушениями обмена липидов в предстательной железе, что может способствовать прогрессированию опухоли [133; с. 1207612.]. Кроме того, совместное воздействие пестицидов, таких как фонофос, и генетическая предрасположенность к ним были связаны с повышенным риском тотального и агрессивного рака простаты, что свидетельствует о синергетическом эффекте на развитие рака [86]. Кроме того, систематический обзор выявил потенциальную причинно-следственную связь между воздействием хлорорганических пестицидов (ОРС) и развитием и прогрессированием рака простаты, подчеркнув необходимость дальнейшего изучения влияния воздействия пестицидов на развитие

заболевания [56; с.262]. Необходимы исследования, чтобы понять потенциальную связь между пестицидами и раком простаты. В частности, важно точно оценить воздействие пестицидов и учесть генотипы и факторы окружающей среды.

Пестициды, нарушающие работу эндокринной системы, широко используются во всем мире для различных целей. Поскольку люди подвергаются воздействию этих химикатов, это может привести к гормонозависимым проблемам со здоровьем. Большинство исследований риска, связанного с пестицидами, посвящено воздействию и токсичности одного соединения, однако есть данные, что побочные продукты пестицидов могут быть более вредными, чем исходные пестициды. Например, было установлено, что побочный продукт альдикарб-сульфоксид в разных концентрациях по-разному влияет на частоту сердечных сокращений. В целом, чтобы лучше понять связь между пестицидами и раком простаты, необходимы дальнейшие научные исследования [75; с.1581-1587. 97; с.751-760].

Было обнаружено, что пестициды, в частности фунгициды, взаимодействуют с андрогенными рецепторами (AR), ингибируя связывание андрогенов, таких как дигидротестостерон (DHT) [145; с.75-90]. Эти антиандрогенные эффекты пестицидов могут влиять на мужскую репродуктивную систему, потенциально влияя на качество спермы и функцию андрогенных рецепторов [115; с. 799.]. Исследования показали, что смеси пестицидов, таких как хлорорганические пестициды, могут оказывать неблагоприятное воздействие на половые гормоны, такие как тестостерон и эстрадиол, с различиями в зависимости от возраста, пола и индекса массы тела, что указывает на потенциальное влияние на качество спермы и активность андрогенных рецепторов [79; с.459-480. 97; с.1-13].

Чрезмерное использование синтетических пестицидов оказывает негативное воздействие на человека, приводя к загрязнению окружающей среды и вредному воздействию на организм человека. Это привело к

изменению методов ведения сельского хозяйства и введению правил, ограничивающих их использование. Для решения этих проблем предлагается ввести дополнительные ограничения или запреты на синтетические пестициды. В поисках более безопасных альтернатив были рассмотрены природные пестициды, такие как пестициды растительного происхождения, микробиологические или биологические агенты и неорганические минералы. Хотя эти альтернативные средства, как правило, считаются менее токсичными для человека, их эффективность в борьбе с вредителями все еще остается под вопросом. Однако они не оказывают негативного воздействия на здоровье человека. Необходимы дальнейшие исследования для изучения воздействия новых пестицидов как на экологические системы, так и на здоровье населения. [137; с.174-192].

РЕЗЮМЕ

Изучение и анализ научных данных последних лет по данной проблеме показало, что такое понятие как «эндокрин-разрушающие» вещества полностью подтвердился как научное понятие как у научных исследователей экспериментаторов, так и у клиницистов-эндокринологов. Существует около ста видов химикатов, пестицидов, неблагоприятно влияющих на эндокринную систему. установлена их значимая роль в развитие восприимчивости к таким заболеваниям как новообразования как злокачественные, так и доброкачественные, гипертония, ожирение различной степени даже у взрослых. Большая часть пестицидов губительно действует на эндокринную систему. Однако большая часть научных исследований по этому вопросу были проведены на зрелых взрослых животных с применением больших доз ядохимикатов. Но, в жизни беременные женщины и дети чаще всего подвергаются длительному отрицательному воздействию пестицидов в малых концентрациях. Отрицательное и неблагоприятное действие пестицидов нового поколения на развивающейся потомства внутриутробно и в раннем постнатальном онтогенезе после рождения, к сожалению, остаётся до сих пор недостаточно изученным вопросом. Определение механизма действия

ядохимикатов нового поколения на рост и формирование эндокринной системы потомства матери, получавшей ядохимикаты во время беременности, дало бы возможность выработать новые современные способы профилактики, своевременной диагностики и определения возможных отрицательных последствий у растущего организма. Основной целью нашего исследования является данная проблема.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДОВ

§2.1. Токсикологическая характеристика пестицида пиретроида лямбда-цигалотрин.

Лямбда-цигалотрин, пиретроидный пестицид II типа, обладает значительными токсикологическими характеристиками, вызывая серьезные опасения относительно его воздействия на окружающую среду и здоровье человека. Данный пестицид демонстрирует комплексные эффекты, затрагивающие различные биологические системы, что создает вызовы для клинического лечения и управления его использованием.

Исследования показывают, что лямбда-цигалотрин обладает высокой экотоксичностью даже в низких концентрациях, измеряемых в долях на миллиард (ppb). Он оказывает негативное воздействие на водные организмы, такие как **Daphnia magna** и **Raphidocelis subcapitata**, что свидетельствует о его опасности для экосистем. Влияние этого пестицида на растительные организмы также изучено: эксперименты выявили снижение митотического индекса, что указывает на замедление клеточного деления. Дополнительно наблюдалось увеличение частоты микроядер, что свидетельствует о генотоксичности вещества, повышая опасения относительно его долгосрочных последствий для здоровья растений и экосистем в целом. (67; с.124485).

Проглатывание лямбда-цигалотрина может вызвать симптомы, сходные с отравлением фосфорорганическими соединениями, что затрудняет

диагностику и лечение. Один из зарегистрированных случаев описывает у пациента проявления, такие как спутанность сознания, боли в животе и тошнота, подчеркивая необходимость точной идентификации применяемого пестицида (157; с. 5250-5254.).

Лабораторные исследования с клетками СНО-K1 продемонстрировали, что лямбда-цигалотрин вызывает цитотоксичность и генотоксичность, причем частота микроядер увеличивается при более высоких концентрациях (101; с. 503682.). Механизм действия вещества заключается в нарушении работы ионных каналов, что приводит к нейронной гипервозбудимости. Этот аспект особенно важен для понимания хронических эффектов использования данного пестицида (165; с. 109653.).

Несмотря на эффективность лямбда-цигалотрина как инсектицида, его потенциальные негативные последствия для окружающей среды и здоровья человека требуют строгого контроля. Кроме того, необходимы дополнительные исследования методов разрушения этого пестицида, включая фотокаталитические процессы с использованием наноцерий (150; с. 1219-1229.).

Пестицид Ламбда-цигалотрин (ЛСТ) имеет вид 10%го концентрата эмульсии, Циракс 25% концентрат эмульсии. К часто используемым ядохимикатам, которые содержатся в окружающей среде, продуктах питания и организмах также относится пестицид Циракс 25% к.э. Препаративная форма: Концентрат эмульсии, содержащий 25 % действующего вещества циперметрина. Характеристика действующего вещества Циперметрин относится к группе пиретроидов, обладает контактным и кишечным поражающим действием. Назначение: для борьбы с листоедными насекомыми - вредителями сельскохозяйственных культур. Упаковка: ПЭТ бутылки вместимостью от 0,5 до 1,0 л. Транспортная упаковка в термоусадочную пленку по 6 бутылок. Рекомендации по применению: для обеспечения эффективного действия препарата, обработку растений производить в сухую безветренную погоду, в утренние или вечерние часы.

Во время опрыскивания необходимо продолжать перемешивание рабочего раствора. Рабочий раствор следует использовать непосредственно после приготовления. Установлено, что действующим веществом (производства Китай) является Альфа-циперметрин 10% к.с. В Республики Узбекистан для Альфа-циперметрина установлены гигиенические нормативы во всех объектах окружающей среды: ДСД - 0,18 мг.чел./сутки; ПДК в воде водоемов - 0,006 мг/л; ПДК в атмосферном воздухе 0,005 мг/м³.; ПДК в воздухе рабочей зоны 0,2 мг/м³.; ОДК в почве - 0,02 мг/кг; МДУ в яблоках, винограде, овощах - 0,01 мг/кг, в зерне - 0,1 мг/кг. В хлопковом масле - «не допускается». СЗЗ - 200 метров, ФНП - 0,38.

§2.2. Токсикологическая характеристика пестицида пиретроида циракс и постановка эксперимента

Циракс — высокоэффективный инсектицид и акарицид с контактно-кишечным действием, обеспечивающий длительную защиту растений. Препарат содержит 250 г/л циперметрина и относится к классу пиретроидов. Он оказывает системное воздействие на нервную систему вредителей, вызывая их быструю гибель. Циракс классифицируется как опасный для человека (класс 2) и высоко опасный для пчел (класс 1), что требует соблюдения строгих мер безопасности при его применении. (Салимов Ю. Основные параметры острой токсичности синтетических пиретроидов, применяемых в ветеринарной практике Узбекистана, и некоторые эффекты действия их на животных и птиц //The Way of Science. – 2014. – Т. 50).

Циперметрин, широко используемый пиретроидный пестицид, демонстрирует значительные токсикологические свойства, оказывающие влияние на разнообразные организмы, включая почвенные и водные виды. Его нейротоксическое действие, особенно заметное у дождевых червей и рыб, подчеркивает потенциальную опасность данного вещества для окружающей среды.

Воздействие циперметрина вызывает субхронические нейротоксические эффекты у дождевых червей, проявляющиеся в виде

задержек в развитии опорно-двигательного аппарата и когнитивных нарушений. Эти эффекты обусловлены изменениями в активности ферментов нервных ионных каналов, что указывает на возможные механизмы нейроповеденческих расстройств, связанных с воздействием данного пестицида (Zhao F. et al. Subchronic Neurotoxic Effects of Cypermethrin on Earthworms. – 2024.).

В водной среде циперметрин представляет значительную угрозу для таких видов, как *Cyprinus carpio*. Гистопатологические исследования выявили, что повышение концентраций циперметрина приводит к респираторному стрессу и повреждению тканей, включая воспаление и некроз жабр (Verma J., Sharma S., Thakur D. R. Impact Assessment of Cypermethrin (A Pyrethroid) Induced Chronic Toxicity on Vitals of Adult *Cyprinus carpio* L //UTTAR PRADESH JOURNAL OF ZOOLOGY. – 2023. – Т. 44. – №. 23. – С. 46-51.). Кроме того, циперметрин способствует развитию апоптоза и воспаления в гепатоцитах, что связано с усилением оксидативного стресса (Li D. et al. Cypermethrin induces apoptosis, autophagy and inflammation via ERS-ROS-NF- κ B axis in hepatocytes of carp (*Cyprinus carpio*) //Pesticide Biochemistry and Physiology. – 2023. – Т. 196. – С. 105625.).

Устойчивость циперметрина в окружающей среде вызывает опасения по поводу снижения плодородия почв и загрязнения грунтовых вод. В качестве перспективного метода снижения токсичности циперметрина рассматривается микробиологическая деградация, при которой определенные штаммы бактерий демонстрируют высокую эффективность в разрушении этого вещества (Kansal I. et al. Cypermethrin toxicity in the environment: analytical insight into detection methods and microbial degradation pathways //Journal of Applied Microbiology. – 2023. – Т. 134. – №. 6. – С. 1xad105.).

Циперметрин был предметом интенсивных исследований на различных моделях животных для понимания его токсикологических эффектов. Результаты этих исследований демонстрируют, что воздействие

циперметрина вызывает значительные метаболические, окислительные и гистологические изменения у таких видов, как крысы, рыбы и мыши.

У крыс однократная инъекция циперметрина в дозе 55 мг/кг привела к значительному повышению уровня глюкозы в крови, а также к усилению окислительного стресса, что выражалось увеличением содержания малонового диальдегида (MDA) и снижением активности антиоксидантных ферментов (Chigrinski E. A. et al. Trigger Mechanisms of Cypermethrin-Induced Changes of Metabolism: An Experimental Study //Biomedicine. – 2023. – Т. 13. – №. 2. – С. 309-312.). Подобным образом, у карпа воздействие циперметрина инициировало апоптоз и воспаление в гепатоцитах через путь ERS-ROS-NF- κ B, что подчеркивает его негативное влияние на печеночные функции (Li D. et al. Cypermethrin induces apoptosis, autophagy and inflammation via ERS-ROS-NF- κ B axis in hepatocytes of carp (*Cyprinus carpio*) //Pesticide Biochemistry and Physiology. – 2023. – Т. 196. – С. 105625.). Гистологические исследования на мышцах показали значительные повреждения печени и почек, включая некроз и кровоизлияния, после введения циперметрина (Mamun M. A. A. et al. Histological study of the effects of cypermethrin on liver and kidney tissues of mice model //Iosr Journal of Pharmacy and Biological Sciences. – 2014. – Т. 9. – №. 5. – С. 121-128.). Более того, у рыбок Данио воздействие циперметрина приводило к повреждению ДНК и апоптозу клеток сетчатки, что подтверждает его генотоксический потенциал (Paravani E. V. et al. Cypermethrin: Oxidative stress and genotoxicity in retinal cells of the adult zebrafish //Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. – 2018. – Т. 826. – С. 25-32.).

Экспериментальные исследования выполнялись на самках крыс линии Вистар, которые были нерожавшие с массой тела в пределах от 150 до 180 граммов. Половозрелые самцы крыс применялись исключительно для оплодотворения. Всех животных держали в условиях контролируемой температуры ($22\pm 3^{\circ}\text{C}$) и влажности, с соблюдением 12-часового светового и темнового цикла. Самцы должны были переходить период акклиматизации

продолжительностью семь дней до начала эксперимента. После чего самок – крыс разделили на 2 группы. Первую группу составили контрольные животные (36 шт) самки-крысы, которым внутрижелудочно вводили при помощи зонда стерильный физиологический раствор. Вторую основную (экспериментальную) группу разделили на две подгруппы самок-крыс по 36 в каждой. Первую экспериментальную подгруппу составили самки-крысы, которым каждый день с помощью зонда внутрижелудочно вводили разбавленный цигалотрин в физиологическом растворе в дозе 8мг/кг. Данная доза составляет 1/100 часть летальной дозы. Вторую экспериментальную подгруппу животных составили самки – крысы которым ввели пестицид Циракс 29% в дозе 3,6 мг/кг веса, что также составило 1/100 часть летальной дозы. Пестициды вводились, до конца эксперимента. К концу эксперимента на 31-й день самки всех групп подсажены к самцам для оплодотворения. После наступления беременности самки разделены от самцов для наблюдения.

Нужно знать и отметить, что длительно вводить низкие дозы как лямбда-цигалотрина (ЛСТ), так и циракса не вызывало явных признаков токсического воздействия у самок крыс в экспериментальных группах. Масса тела животных из контрольных и экспериментальных групп не проявляла статистически значимых различий на протяжении всего периода эксперимента. В отдельных случаях наблюдалась легкая депрессия и небольшое снижение активности движения у отдельных экспериментальных животных. Для того, чтобы определить уровень гормонов, оценить степень оксидативного стресса определённая часть самок была умерщвлена на 14 и 21 дни беременности (гестационные дни), а также, на 7-й, 14-й и 21 дни после родов (лактационные дни) после обезболивания. Крысята, появившихся от самок, испытавших воздействие, лямбда-цигалотрина (ЛСТ) и циракса, не демонстрировали существенных различий по численности помета, массе тела и по сравнению с крысятами контрольной группы. Единственным различием было небольшое задержание открытия глаз и

отпадение ушей у новорожденных экспериментальных групп по сравнению с животными контрольной группы. Крысята всех этих экспериментальных групп животных умерщвлены на 3-й, 7-й, 14-й, 21-й и 30-й дни постнатального развития, после обезболивания.

Всего исследуемых самок составило 108 крыс. В наблюдении 90 крысят составило от общего количество потомства, полученного от экспериментальных и контрольных групп. Всем этим самкам и крысятам были проведены морфологические, морфометрические, иммуногистохимические и биохимические исследования.

Все этапы эксперимента, включая содержание и эвтаназию животных, были выполнены в строгом соответствии с разрешениями и высокими стандартами, установленными этическим комитетом Республики Узбекистан.

§2.3. Методы исследования

Для исследования были использованы следующие методы:

Световая микроскопия и полутонкие срезы, электронная микроскопия, морфометрия, иммуногистохимический метод исследования, определение гормонов, статистическая обработка.

Световая микроскопия и полутонкие срезы. В начале надпочечники и гипофиз подвержены взвешиванию, после чего зафиксировались в 10% нейтральном формалине либо в растворах Буэна или Карнуа. После необходимых этапов обработки органы были залиты парафином. Для изучения общей гистологии строения органа взятые срезы после депарафинизации окрашены гематоксилином и эозином.

Для приготовления полутонких срезов взятый с целью изучения материал из органа был фиксирован в 1,25% растворе глутарового альдегида, и затем сделана дофиксация в 1% растворе осмиевой кислоты на фосфатном буфере.

Материал был обезвожен, после чего заполнено смесью аралдита и эпона. С помощью ультрамикротомы LKB-V (Швеция) были взяты

полутонкие срезы, которые были окрашены метиленовым синим и основным фуксином.

Для проведения электронно-микроскопического анализа материала, фиксация небольших частичек надпочечников было произведено в 1,25% растворе глутарового альдегида, а затем дофиксировано в 1% растворе осмиевой кислоты на фосфатном буфере. Произведено обезвоживание, после чего материал наполнен смесью арелдита и эпона. Ультратонкие срезы контрастированы с помощью уранил-ацетата и цитрата свинца, затем изучение проводилось под электронным микроскопом.

Морфометрический анализ парафиновых и полутонких срезов органа проводилось с использованием сетки Г.Г.Автандилова, микрометрической окулярной линейки и окуляр-микрометра ОМ-16. В отдельных случаях использовали специальную компьютерную программу от компании "Carl Zeiss Jena" (Германия). При изучении препаратов надпочечников проводилась оценка состояния соединительнотканых структур, клеток коры и мозгового вещества, и всех трёх морфофункциональных зон коркового вещества надпочечной железы.

С целью изучения степени и уровня пролиферации и степени апоптоза в эндокринных железах мы использовали метод иммуногистохимии. Этот метод основан на взаимодействии искомым химических веществ, строго специфичных маркеров, в тканях и клетках с первичными антителами. Затем ткань подвергалась обработке вторичными антителами, которые были мечены главным ферментом. Очень часто используемым главным ферментом в этих случаях является пероксидаза, а иногда щелочная фосфатаза. Проведённая специфическая реакция на данный фермент, во-первых, может дать направление для определения место расположения необходимого субстрата в клетках, а также можно судить о функциональном состоянии клетки. Высокая чувствительность этого метода связана с непрямой иммуноферментной реакцией, что имеет огромное значение по сравнению с прямым. В данном исследовании в качестве главного фермента применяли

пероксидазу, которая совмещалась с вторичными антителами с помощью авидин-биотинового комплекса. Чтобы оценить уровень пролиферирующих клеток, нами использован антитело KI-67, а для изучения степени апоптоза антитела cas-3 и p-53. Изучение степени пролиферирующих и апоптотных клеток и их анализ проводился на парафиновых срезах надпочечников с применением комплекса UltraVision, также от Thermo Scientific, США. Парафиновые срезы окрашены метиленовым синим и нейтральным красным. Продукт иммуногистохимической реакции в клетках отображался в виде коричневых отложений. Следует отметить, что не обнаружено существенных различий в локализации и интенсивности продукта иммуногистохимической реакции в клетках исследуемых органов между контрольной и опытными группами. Эти отличия, свидетельствующие о состоянии процессов пролиферации и апоптоза в эндокринных органах, были получены путем подсчета количества меченых клеток. Индексы пролиферации и апоптоза были рассчитаны для клеток коры надпочечников количество, которое состоит 1000 (кортикостероцитов) и обозначали в промилле.

Для того чтобы определить количество маркерных гормонов, которые вырабатываются гипофизом и в коре надпочечника, нами использована сыворотка крови животных. После забоя кровь животных была взята в специальные приготовленные пробирки, куда не было добавлены антикоагулянты. Из крови была получена сыворотка, которую использовали для определения концентрации гормонов. Концентрацию гормонов в сыворотке крови определяли с использованием метода иммуноферментного анализа и специальных наборов, предоставленных компанией "Human" из Германии. Для измерения использовался спектрофотометр "Single" также из Германии. Концентрацию кортизола измеряли в нанограммах на миллилитр, а адренкортикотропный гормон (АКТГ) измеряли в международных единицах на литр.

Полученные результаты были обработаны при помощи вариационной статистики. Статистический анализ данных проведено при помощи

статистического программного обеспечения для операционной системы Windows. Все значения представлены в формате среднего значения \pm стандартного отклонения (SD).

ГЛАВА III. ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И СТАНОВЛЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ В ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДОВ

§ 3.1. Определение морфологических и морфометрических изменений структур коркового вещества надпочечников

Нашими исследованиями обнаружено, что развитие и становление надпочечников происходят в этапах раннего постнатального периода и подчинена определённой закономерности и динамике. Она во многом имеет сходство с динамикой развития, характерной и описанной для других периферических эндокринных желёз, и это указывает на общие принципы регуляторных механизмов в развитии и формировании в постнатальный период развития для органов периферической эндокринной системы.

Надпочечная железа у новорожденных крысят снаружи покрывается плотной соединительнотканной оболочкой, которая богата снабжена жировой тканью. В составе соединительнотканной капсулы в основном можно обнаружить клетки фибробластического ряда. В момент рождения у новорожденных корковое вещество надпочечников почти сформировано. Обычно хорошо развиты клубочковая и пучковая зоны, однако сетчатая зона в данный период развития недифференцируется. Кровеносные сосуды в корковом веществе надпочечников развиты относительно слабо, и состоят в основном из артериол и капилляров 3 типа. Вены коры надпочечников в основном состоят из трабекулярных вен с тонкой стенкой и венул с небольшим узким просветом. На третьи сутки постнатального периода развития можно отметить дальнейшее формирование паренхимы надпочечников. В данный период увеличивается количество и размер

аденокортикоцитов клубочковой и пучковой зон коры надпочечников.

У контрольной группы животных на третий сутки постнатального развития надпочечники нормально сформированы, они окутаны капсулой состоящей из тонкой прослойки соединительной ткани с клетками фибробластического ряда. Чётко различаются корковое и мозговое вещество надпочечников. В корковом веществе надпочечников в данный период клубочковая, пучковая и сетчатая зоны недостаточно разграничиваются.

Дифференциальное развитие третей – сетчатой зоны в раннем постнатальном периоде протекает сложнее. Такую же морфологическую картину можно наблюдать и у потомства животных экспериментальной группы.

К концу первой недели постнатального развития в корковом веществе надпочечников отмечается увеличением площади, которое происходит в основном за счёт роста площади клубочковой и пучковой зон, однако сетчатая зона остаётся ещё не полностью развитой (рис. 1, 2). В последующие сроки постнатального развития степень развития и формирования надпочечников имеет принципиально схожую картину у всех групп животных. Можно наблюдать общее увеличение размеров надпочечниковой железы и, в частности, увеличением объёма всех трёх зон: клубочковой, пучковой и сетчатой. Увеличение площади зон коркового вещества надпочечников сопровождался структурным развитием и дифференцировкой клеточных элементов составляющих эти зоны. В частности, увеличивается количество зрелых кортикоцитов с хорошо развитым ядром и внутриклеточными структурами, что нами выявлена при электронно-микроскопическом исследовании препаратов коркового вещества надпочечников.

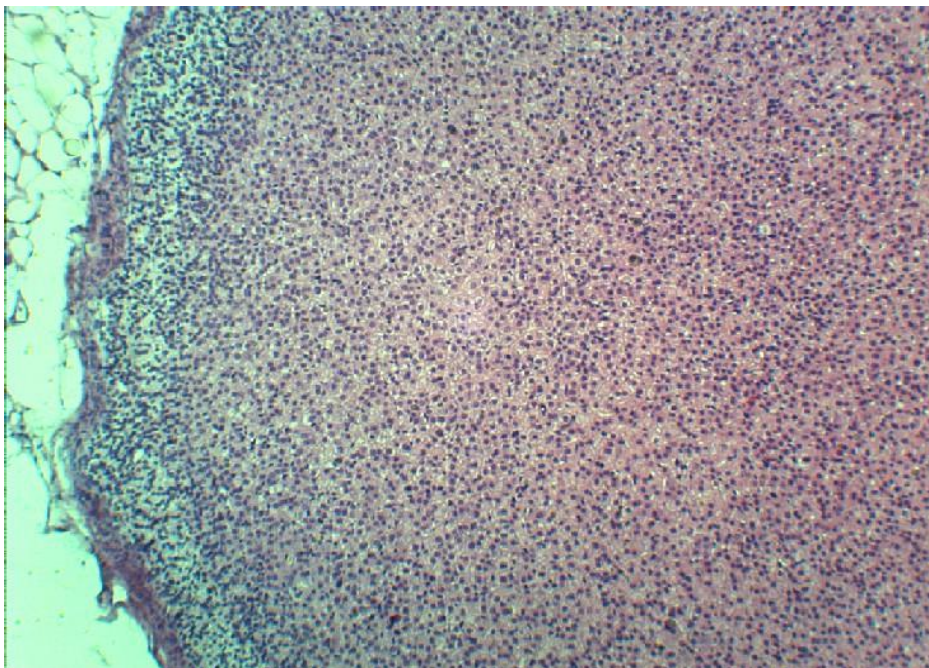


Рисунок. 1. Контрольная группа. Нечёткое разграничение зон коркового вещества надпочечников на 7 сутки постнатального онтогенеза. Окраска гематоксилином–эозином. Об.10. Ок.10.

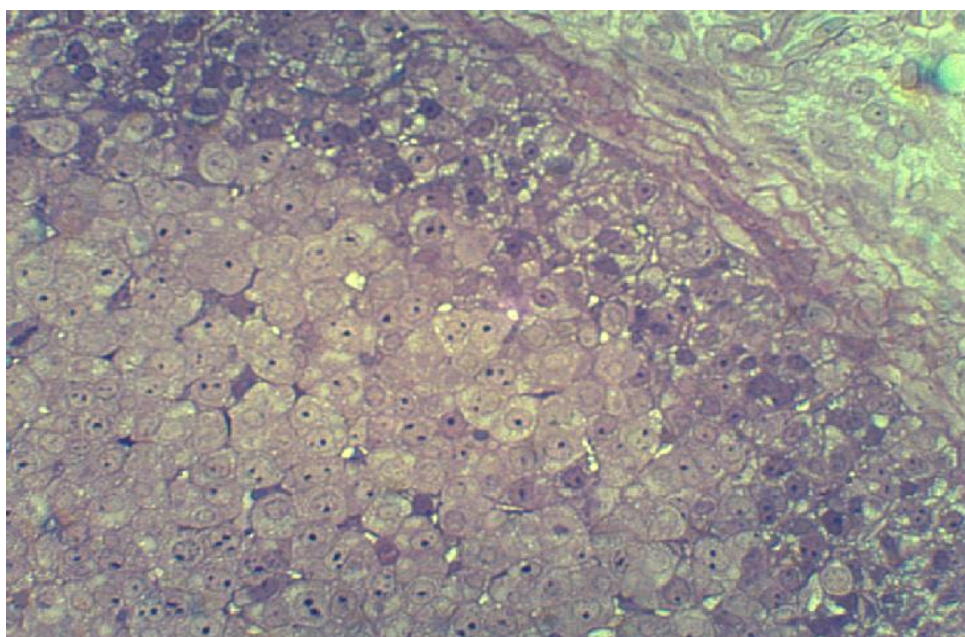


Рисунок. 2. Контрольная группа животных на 14 сутки постнатального онтогенеза. Кортикальное вещество надпочечников. Капсула, клубочковая и пучковая зоны. Полутонкий срез. Окраска метиленовым синим и основным фуксином. Об.20. Ок.10.

К концу второй недели постнатального развития рост и становление коркового вещества надпочечной железы продолжается. В данный период онтогенеза наблюдается быстрый рост пучковой зоны и появление сетчатой. К концу третьей недели постнатального развития все зоны коркового вещества надпочечной железы сформированы и можно отметить чёткие границы всех трёх зон (рис 3). Хорошо и чётко видны границы эндокриноцитов и их ядер во всех трёх зонах коркового вещества надпочечников. Клетки находятся в различной стадии дифференцировки, что можно определить по ядерно-цитоплазматическому соотношению и окраски цитоплазмы.

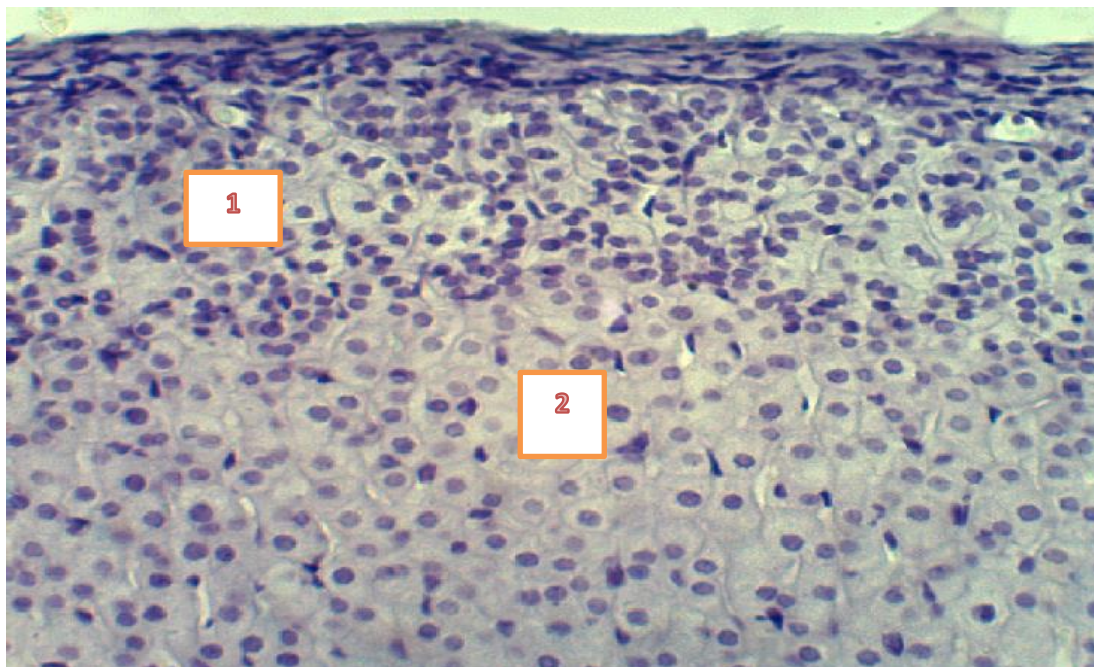


Рисунок. 3. Контрольная группа. Корковое вещество надпочечников на 21 сутки постнатального развития с сформированными зонами: 1- клубочковая, 2-пучковая. Окраска гематоксилином-эозином. Об.20. Ок.10.

К концу первого месяца постнатального развития т.е. к тридцатому дню все слои коркового вещества надпочечников полностью сформированы и развиты, что существенно не имеет видимое отличие от таковых взрослых животных. Кортикоциты всех зон дифференцированы, и имеют четкие

границы и хорошо окрашенные ядра. В приложение в таблице №2 приведены морфометрические данные различных структурных отделов надпочечников в различные периоды постнатального развития потомства крыс контрольной группы.

Морфометрические данные показывают, что морфологически структурные компоненты различных отделов надпочечников имеют сравнительно разные показатели. Более значимые изменения морфометрических показателей структурных компонентов надпочечной железы у контрольной группы животных наблюдается на 14, 21 и 30 сутки постнатального развития. Рост морфометрических показателей в эти периоды развития происходит в основном за счёт коркового вещества, в частности структурных компонентов пучковой зоны (Рис. 5).

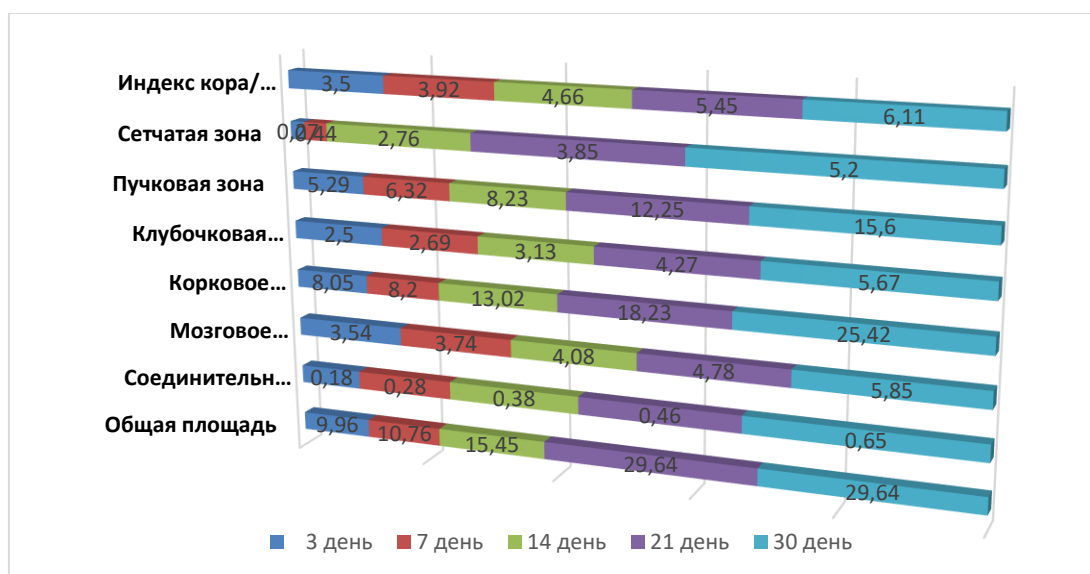


Рисунок 5. Сравнительные морфометрические показатели различных структурных частей надпочечников потомства контрольных крыс в разные периоды раннего постнатального онтогенеза.

Процесс развития, становления и дифференцировки коры надпочечников у животных экспериментальной группы имело такую же картину как у контрольной группы животных. Однако отмечалось заметная достоверное отставание в росте, становление и дифференцировке морфофункциональных зон коркового вещества у экспериментальных

животных по сравнению с контрольными (табл. №3 в приложение). К концу первой недели постнатального развития у животных экспериментальной группы с воздействием пестицидов можно увидеть явную дифференцировку клубочковой и пучковой зон коркового вещества. К четырнадцатому дню постнатального развития продолжается развитие этих зон. К концу третьей недели рождения завершается становление и дифференцировка клубочковой и пучковой зон коркового вещества.

У потомства экспериментальных крыс при сравнительном анализе морфометрических данных отмечается отставание в росте площади надпочечников во всех периодах постнатального развития, что более заметно проявляется на 21 сутки развития. Из структурных компонентов надпочечников у экспериментальных животных в условиях воздействия ламбда-цигалотрина наиболее отстают в развитии по морфометрическим показателям по сравнению с контрольной группой животных корковое вещество, и, в частности, клубочковая и сетчатая зоны. Эти отставания в развитие более заметны на 3, 21 и 30 сутки (рис. 6).

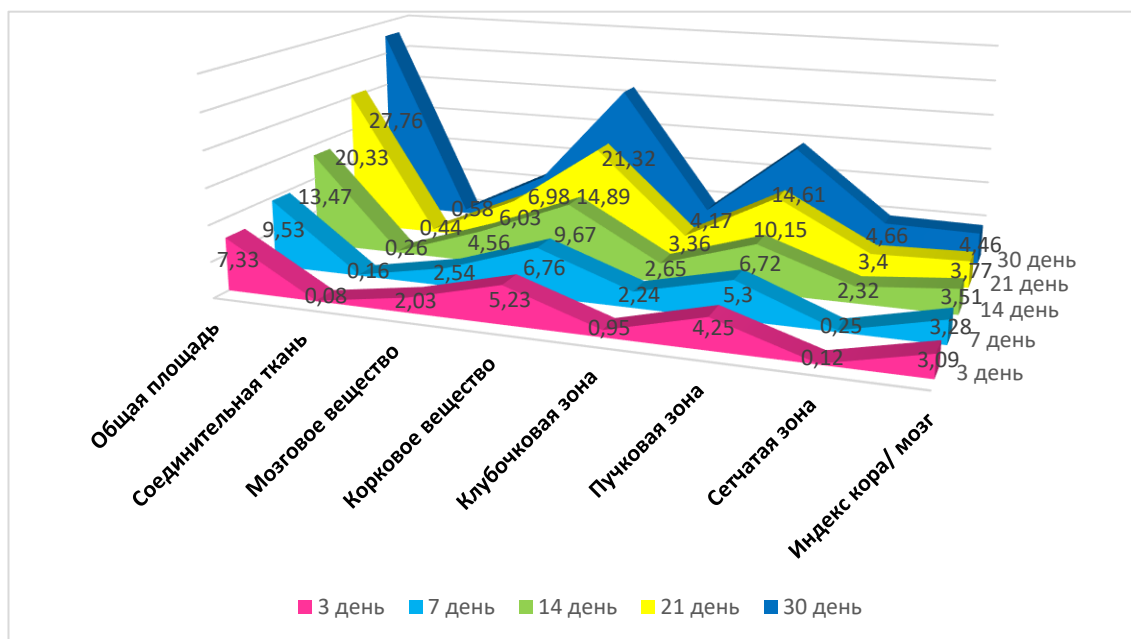


Рисунок 6. Сравнительные показатели морфометрического исследования структурных частей надпочечников потомства экспериментальных животных в раннем постнатальном онтогенезе

Анализ данных морфометрического исследования показателей развития и становления структурных компонентов экспериментальных животных в условиях действия пестицида Циракс несколько отличались от таковой контрольной группы животных. Общая площадь отстаёт в росте в отличие от таковой контрольной группы, и даже от потомства экспериментальных животных с воздействием ламбда-цигалотрина. Отставание морфометрические показатели роста наблюдается во всех структурных компонентах и морфофункциональных зонах надпочечной железы крысят экспериментальной группы животных в различные периоды раннего постнатального онтогенеза при воздействии Цираксом (Таблица №4).

Сравнительный анализ морфометрических данных показывает, что эти изменения более выражены на третьи и двадцать первые сутки постнатального развития. Морфофункциональные зоны надпочечников, и в особенности зоны коркового вещества заметно отстают от таковых контрольных животных. Достоверное отставание в развитии и росте коркового вещества в целом, и в частности всех трёх зон у потомства экспериментальных животных по сравнению с контрольными наблюдается на 3, 7 и 14 сутки постнатального развития (рис.7).

У потомства животных экспериментальной группы в паренхиме коркового вещества надпочечников можно наблюдать патоморфологические изменения. Необходимо отметить, что в клубочковой и пучковой зонах коры надпочечников можно обнаружить деструктивно изменённые клетки с пикнотичными ядрами, отсутствием ядрышка и с вакуолами в цитоплазме. Деструктивно изменённые клетки коркового вещества надпочечников чаще встречались у потомства экспериментальных крыс после воздействия цираксом (рис. 8).

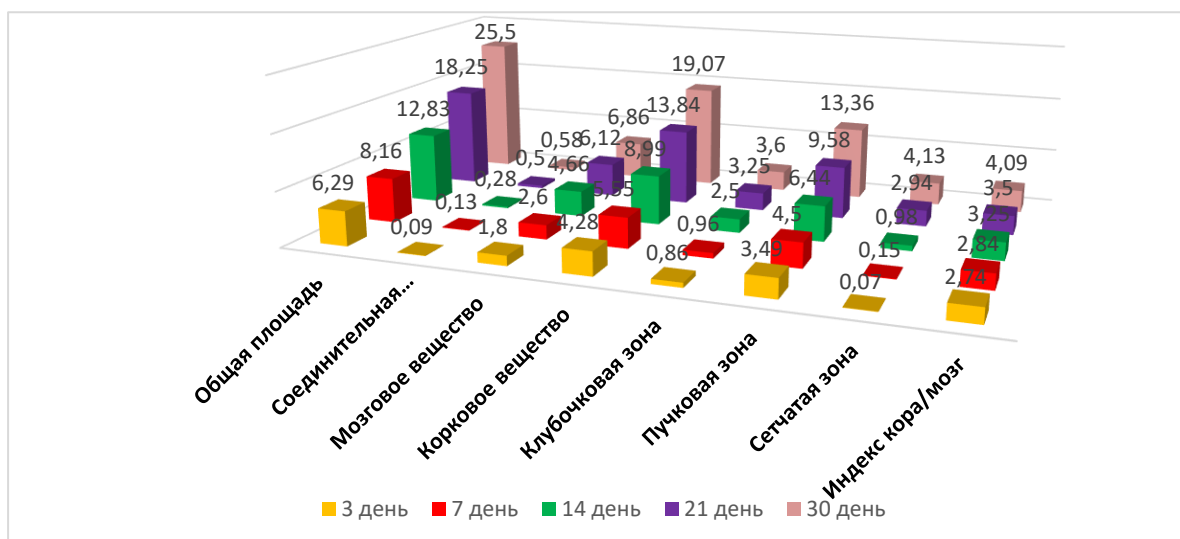


Рисунок 7. Сравнительные данные морфометрического исследования структурных частей надпочечной железы потомства экспериментальных крыс при воздействии Циракс.

Такие деструктивные изменения в клетках паренхимы коркового вещества надпочечников потомства экспериментальной группы животных при воздействии как ламбда-цигалотрина, так и цираксом можно наблюдать во всех периодах постнатального развития (рис. 9-13).

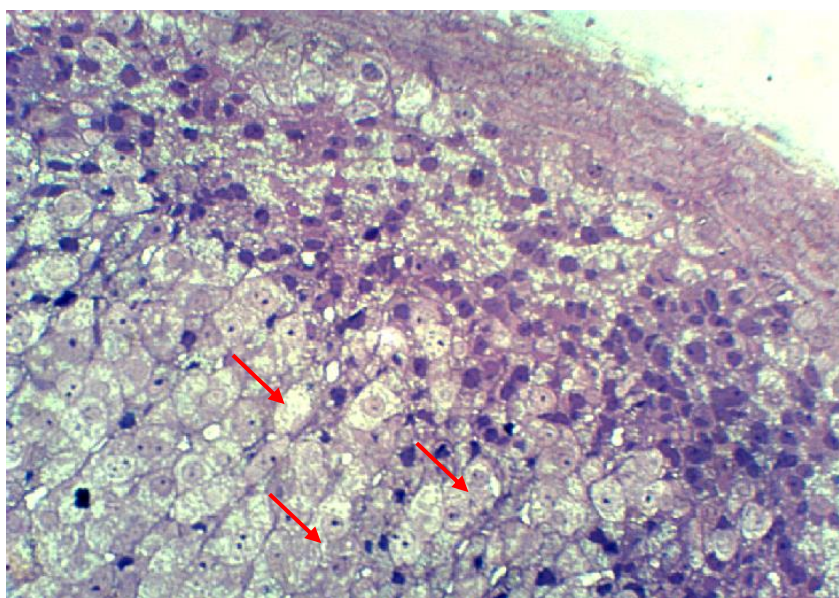


Рисунок 8. Кора надпочечников крысы на 7 сутки постнатального развития. Деструктивно изменённые клетки. Воздействие цираксом. Полутонкий срез. Окраска метиленовым синим и основным фуксином. Об.20. Ок.10.

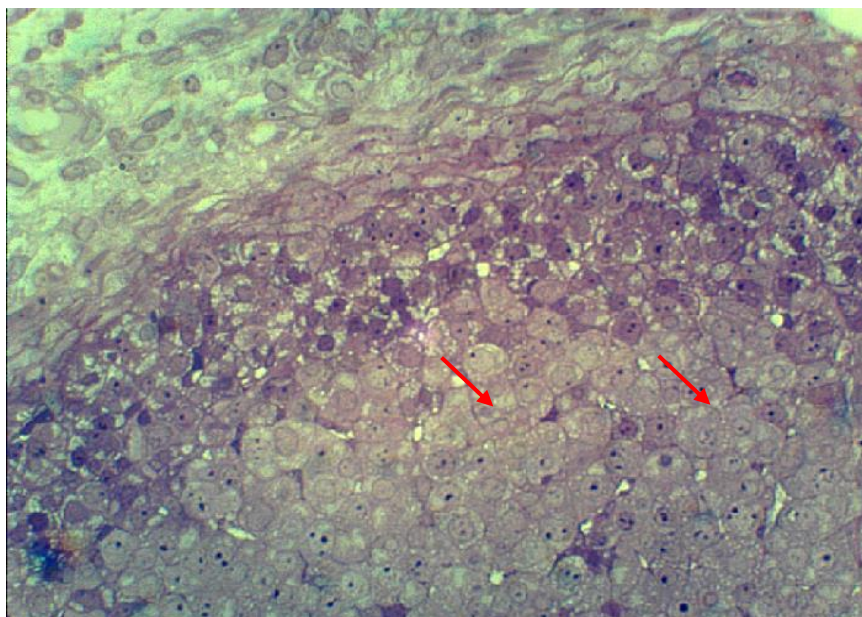


Рисунок 9. Полутонкий срез коркового вещества надпочечника крысы на 7 сутки постнатального развития. Деструктивно изменённые клетки. Воздействие ламбда-цигалотрином. Окраска метиленовым синим и основным фуксином. Об.20. Ок.10.

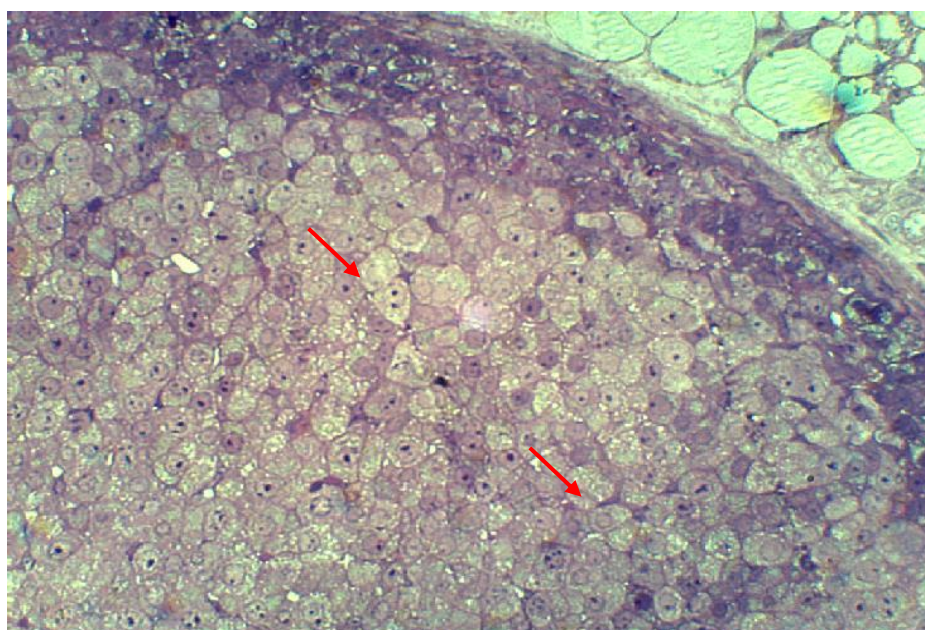


Рисунок 10. Корковое вещество надпочечника крысы на 21 сутки постнатального развития. Деструктивно изменённые клетки. Воздействие ламбда-цигалотрином. Полутонкий срез. Окраска метиленовым синим и основным фуксином. Об.20. Ок.10.

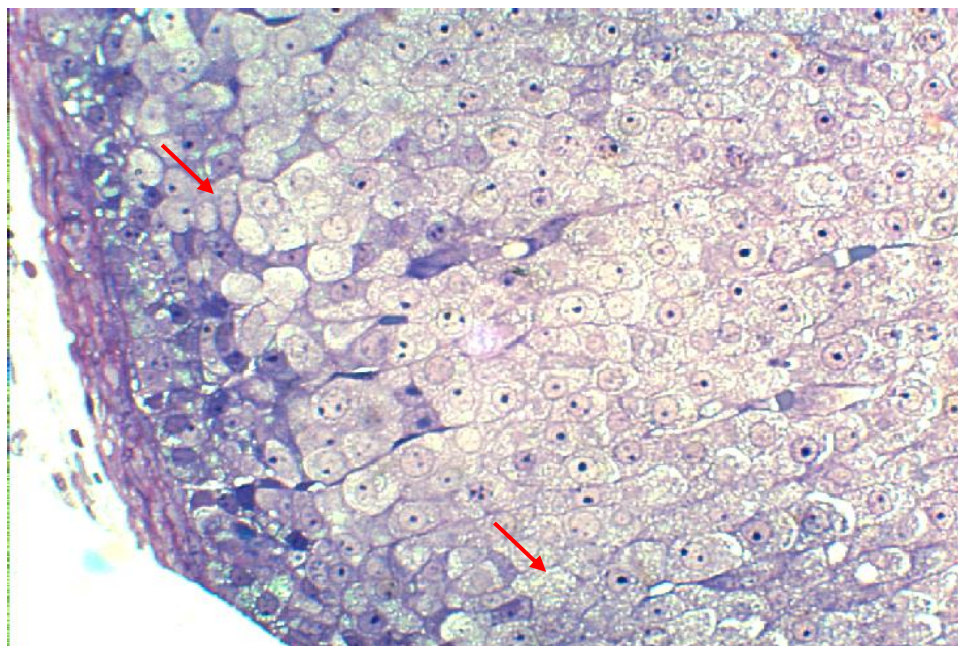


Рисунок 11. Полутонкий срез коркового вещества надпочечника крысы на 14 сутки постнатального развития. Деструктивно изменённые клетки. Воздействие ламбда-цигалотрином. Окраска метиленовым синим и основным фуксином. Об.20. Ок.10.

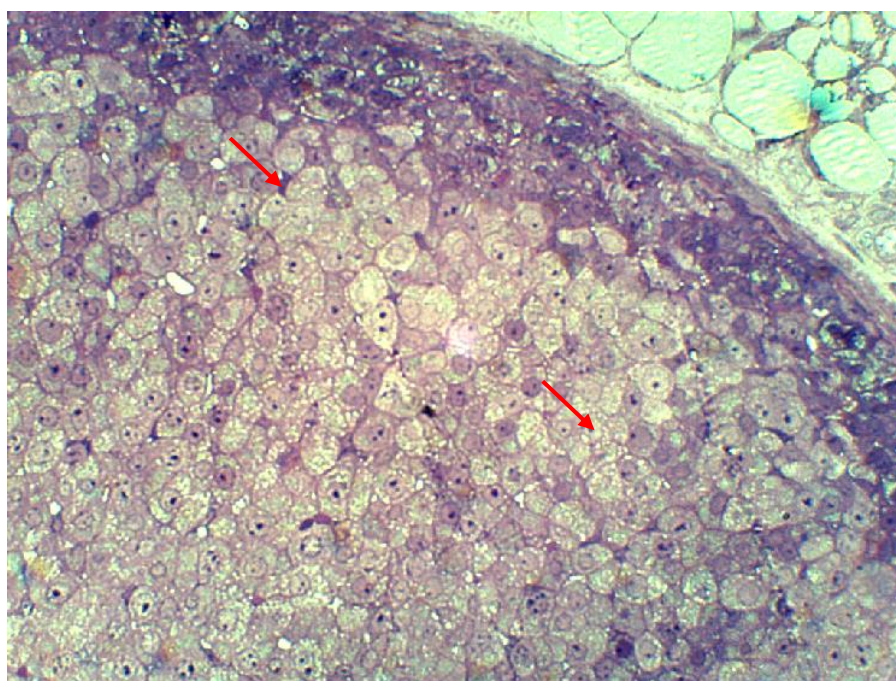


Рисунок 12. Полутонкий срез коркового вещества надпочечника крысы на 21 сутки постнатального развития. Деструктивно изменённые клетки. Воздействие ламбда-цигалотрином. Окраска метиленовым синим и основным фуксином. Об.20. Ок.10.

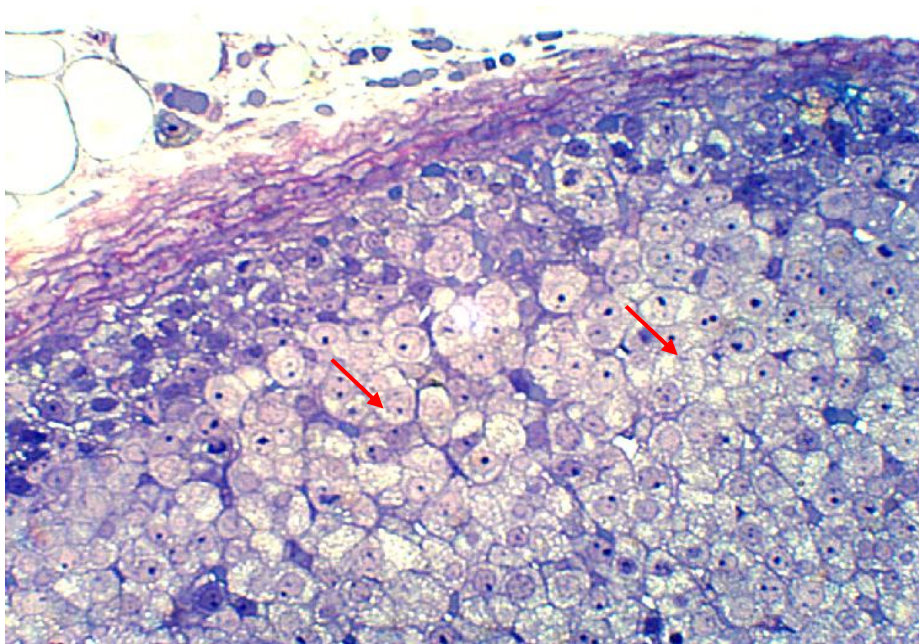


Рисунок 13. Полутонкий срез коркового вещества надпочечника крысы на 21 сутки постнатального развития. Воздействие цираксом. Окраска метиленовым синим и основным фуксином. Об.20. Ок.10.

Таким образом, в период постнатального развития, становления и дифференцировки надпочечников отмечается формирование всех трёх зон коркового вещества: клубочковой, пучковой и сетчатой зон. Наблюдается отставание в развитие морфофункциональных зон коркового вещества надпочечников у крыс экспериментальных групп, что относительно более выражено у потомства крыс с воздействием циракса. Отмечается рост частоты выявляемых деструктивных клеток, во всех периодах постнатального развития и чаще при воздействии циракса. Такие изменения относительно четко выявляются при изучении органа животных при помощи электронной микроскопии и статистическом анализе морфометрических данных, что представлено ниже.

§3.2. Сравнительная ультраструктура клеток паренхимы коркового вещества надпочечников контрольной и экспериментальной группы животных.

В период с 3 по 7 сутки постнатального развития ультраструктура клеток коркового вещества надпочечников крыс контрольной группы

недостаточно дифференцирована. На 14 по 21 день после рождения отмечается видимая дифференцировка клеток коркового вещества. В пучковой зоне наблюдается наличие клеток с крупным ядром с ядрышком, и большим количеством липидных включений. Также в этих клетках видны крупные митохондрии в цитоплазме (рис. 14,16). А некоторые клетки имеют хорошо выраженный комплекс Гольджи, который располагается над ядром (рис. 15). В митохондриях кристы расположены в виде плотно упакованных трубчато-везикулярных, а с кристами пластинчатой формы клеток намного меньше. Клетки клубочковой зоны имеют небольшие размеры и небольшое содержание липидных капель и органелл. В клетках сетчатой зоны отмечается гетерогенность, и некоторые из них содержали большое количество капель липидов и митохондрии, а некоторые в цитоплазме почти не содержат липидных и капель, и органелл (рис. 17).

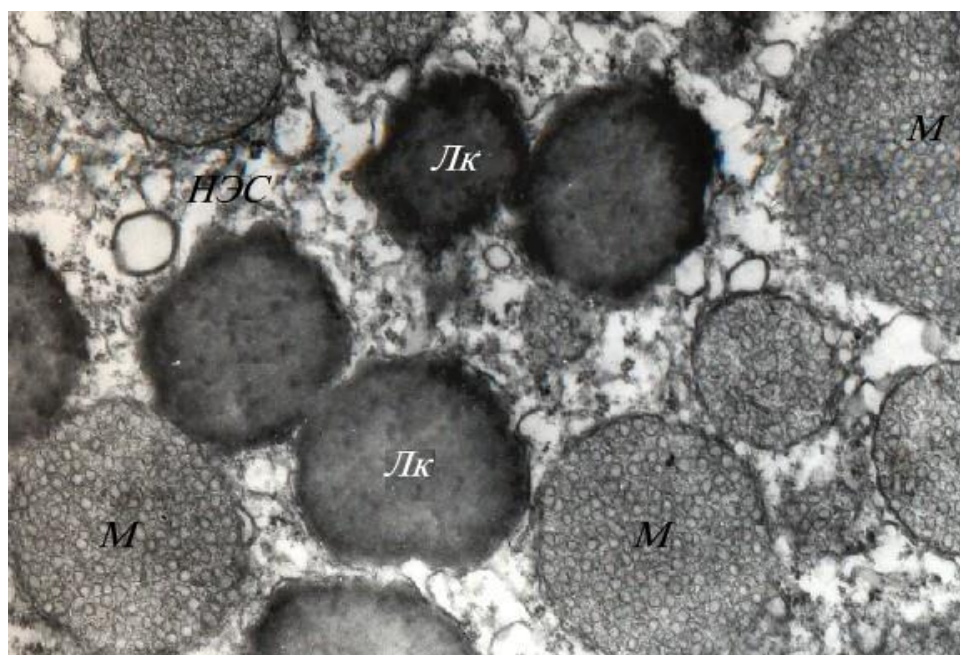


Рисунок 14. Клетки пучковой зоны коркового вещества надпочечников контрольной группы животных на 7 день постнатального онтогенеза (Лк-липидные капли, М-митохондрии). Электронная микроскопия (ТЭМ). Ув. 35000×

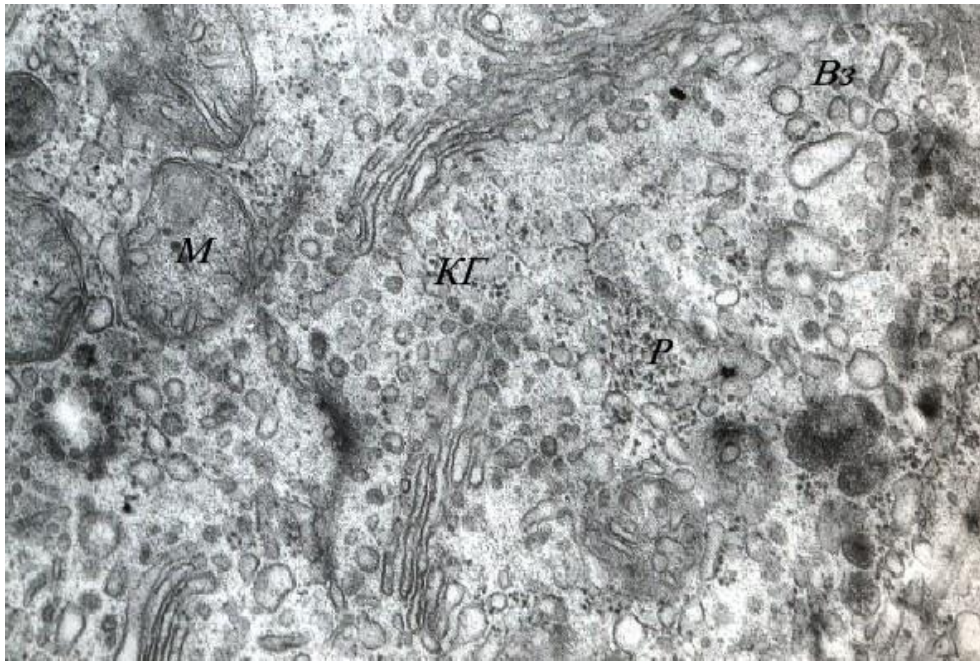


Рисунок 15. Органеллы клеток пучковой зоны коркового вещества надпочечников контрольной группы животных на 14 день постнатального онтогенеза (ЖГ-комплекс Гольджи, М-митохондрии, Р-рибосомы, Вз-везикулы) ТЭМ. Ув. 35000×

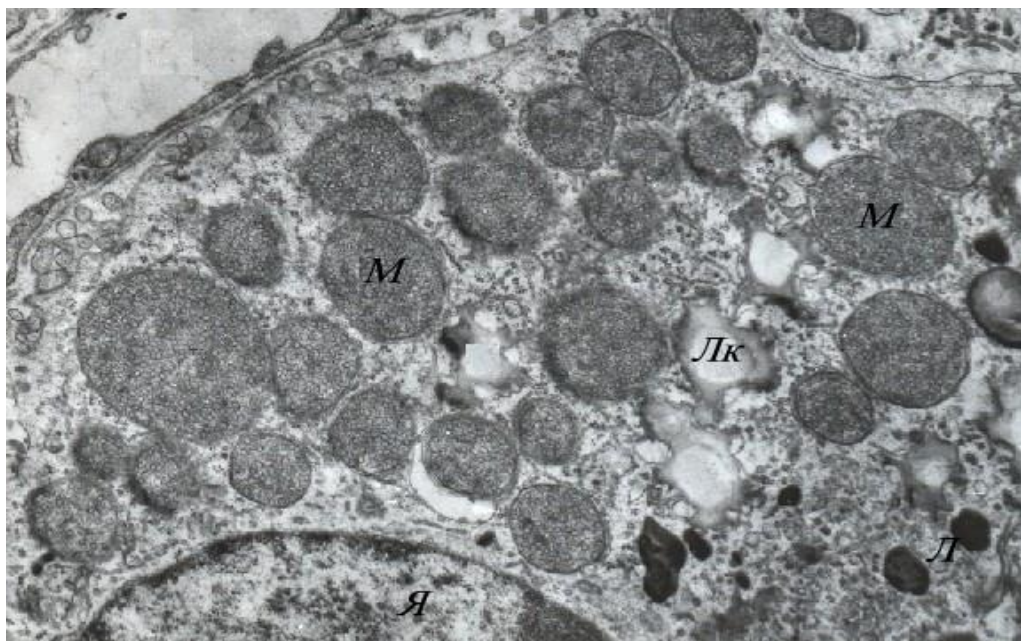


Рисунок 16. Контрольная группа крысы на 14 день после рождения. Митохондрии и капли липида в клетке пучковой зоны коркового вещества надпочечника. (Я-ядро, Лк-липидные капли, М-митохондрии) ТЭМ. Ув. 35000×



Рисунок 17. Кортикальное вещество надпочечников контрольной группы животных на 14 день постнатального онтогенеза. Клетки клубочковой зоны. (Я-ядро, Кап-капля, Лк-липидная капля) ТЭМ. Ув. 12500×

У потомства крыс экспериментальной группы в надпочечниках отмечается существенное замедление становления и развития структурных зон коркового вещества, а также дифференцировка их в отличие от животных контрольной группы. На 14 день в клубочковая зона коркового вещества дифференцирована, что нельзя сказать про пучковую и сетчатую зону. На 21-30 дни постнатального развития у крыс экспериментальной группы можно чётко отметить все три морфофункциональные зоны коркового вещества надпочечников.

У крыс экспериментальной группы в корковом веществе надпочечников главные ультраструктурные изменения встречались в клетках пучковой зоны. Данные электронно-микроскопического исследования показали замедление процесса дифференцировки в клетках пучковой зоны коры надпочечников в указанные периоды. Среди клеток пучковой зоны можно отметить гетерогенность ультраструктуры, также встречались клетки с уплотнённым небольшим ядром. У отдельных клеток отмечалось комплекс Гольджи с хорошо развитыми цистернами и везикулами. В основном клетки содержали

небольшое количество включений липида, небольшие митохондрии и низкая плотность эндоплазматической сети. Часто в клетках митохондрии выглядели набухшими, с лизированными кристами и светлым матриксом. (рис. 18). Включения липида в некоторых клетках подвергались лизису и имели форму вакуолей различных размеров (рис. 19).

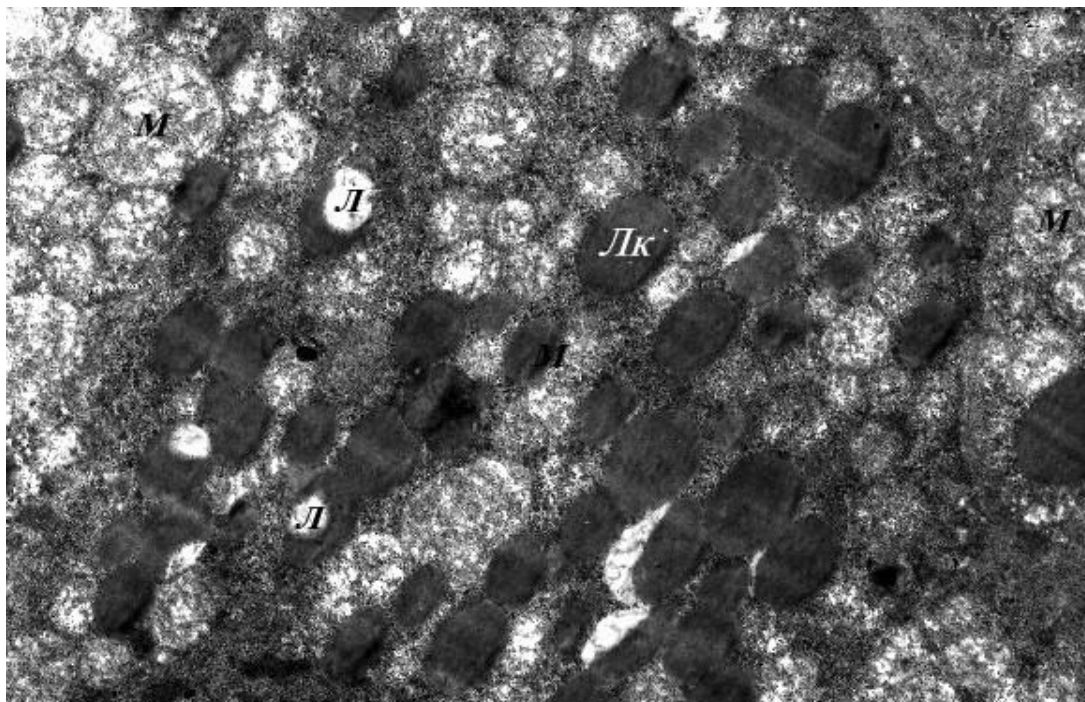


Рисунок 18. 14 сутки постнатального онтогенеза. Клетка пучковой зоны коры надпочечника крысы с воздействием ламбда-цигалотрин. (Л-липидная капля, М-митохондрии) ТЭМ. Ув. 35000×

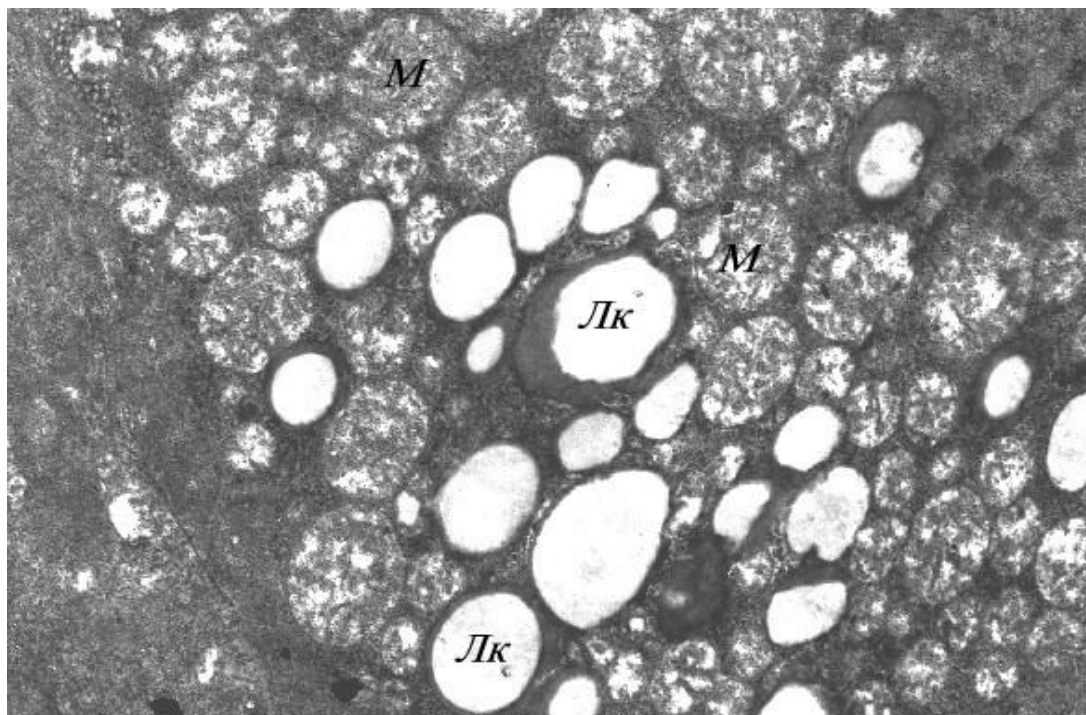


Рисунок 19. 14 сутки постнатального онтогенеза. Клетка пучковой зоны коры надпочечника крысы с воздействием циракса. (Л-липидные капли, М-митохондрии) ТЭМ. Ув. 35000×

У многих клеток имеются большие светлые вакуоли, с равномерным распределением по цитоплазме. Нужно подчеркнуть, заметно часто определяются деструктивные клетки с проявлениями лизиса органелл в цитоплазме у экспериментальных животных. (рис. 20, 21, 22, 23). Такие ультрамикроскопические изменения структур, как лизис кристи, набухание митохондрий, матрикса, лизированное состояние липида, которое сохраняется и в отдалённые сроки эксперимента (рис. 24, 25).

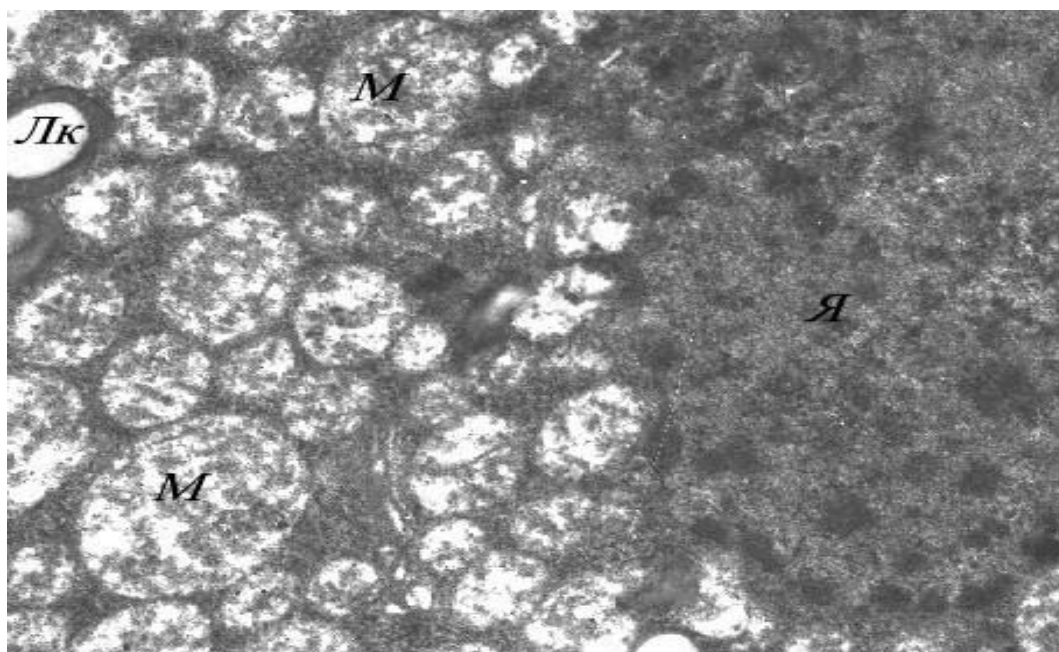


Рисунок 20. 21 сутки постнатального онтогенеза. Клетка пучковой зоны коры надпочечника крысы с воздействием ламбда-цигалотрин. Деструктивная клетка (Л-липидная капля, М-митохондрии). ТЭМ. Ув. 35000×

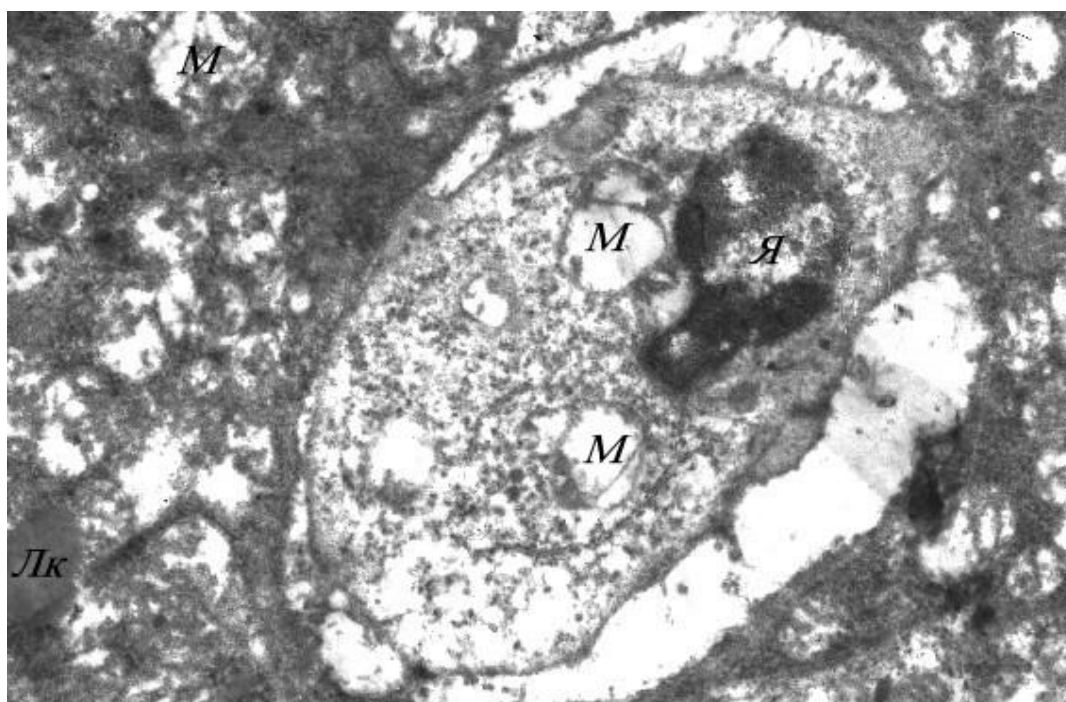


Рисунок 21. 21 сутки постнатального онтогенеза. Деструктивная клетка пучковой зоны коры надпочечника крысы. Воздействие цираксом. (Л-липидная капля, М-митохондрии, Я-ядро). ТЭМ. Ув. 35000×

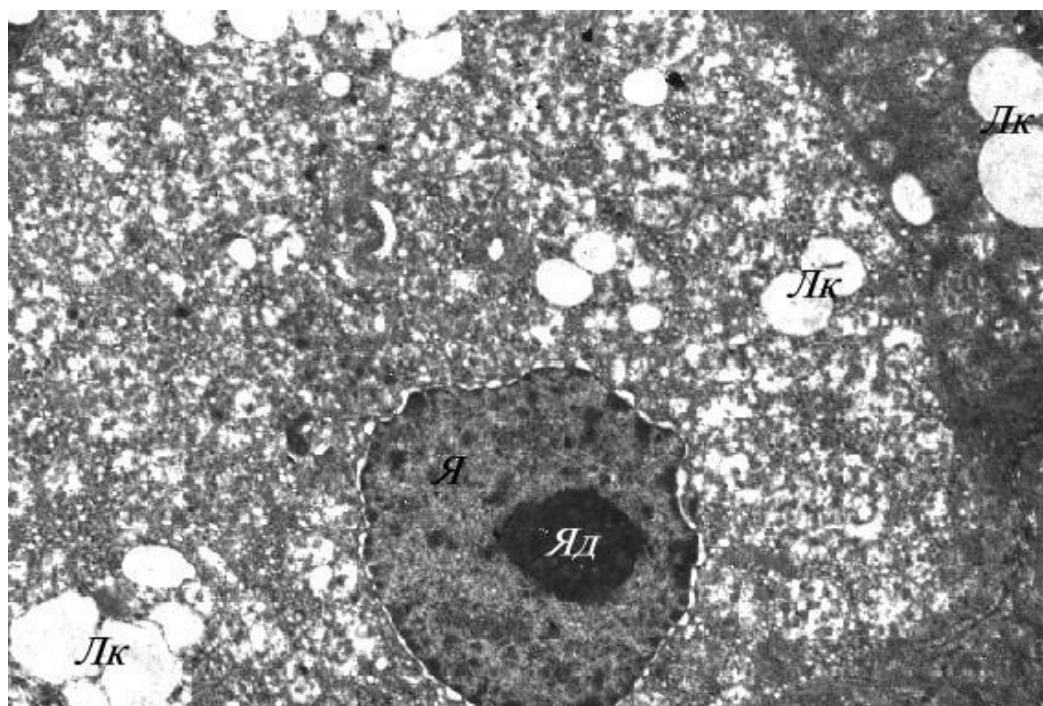


Рисунок 22. Деструктивная клетка пучковой зоны коркового вещества надпочечника крысы на 21 день после рождения. (Лк-липидные капли, Я-ядро, Яд-ядрышко). ТЭМ. Ув. 35000×

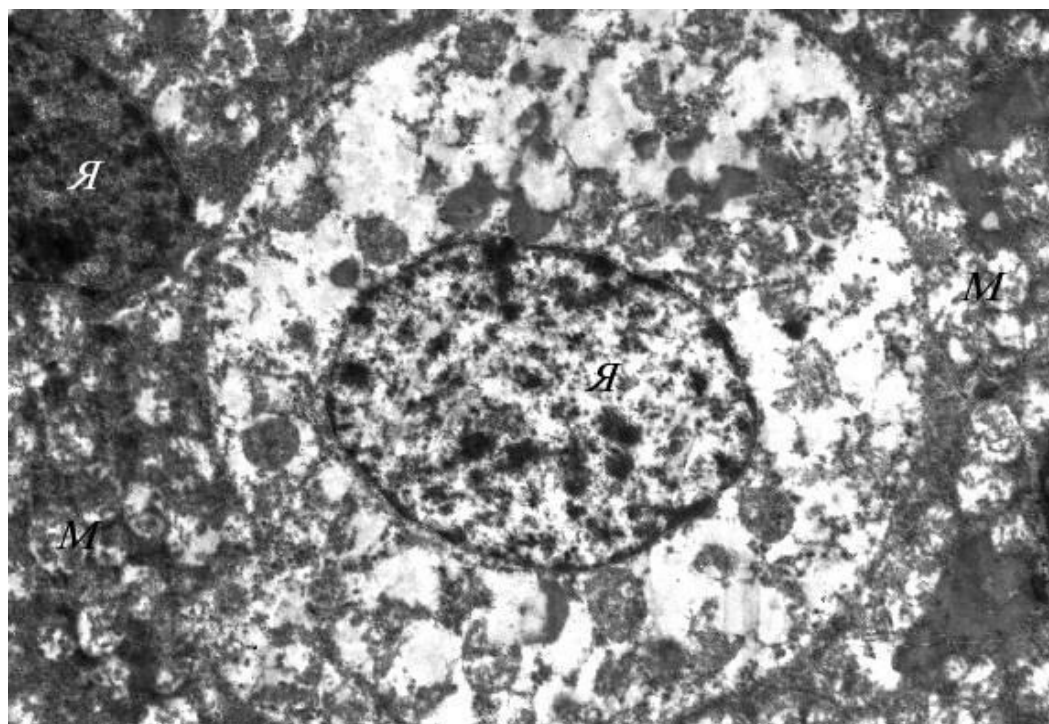


Рисунок 23. Деструктивная клетка пучковой зоны коры надпочечника крысы. 21 сутки постнатального онтогенеза (Я-ядро). Воздействие цираксом. ТЭМ. Ув. 35000×

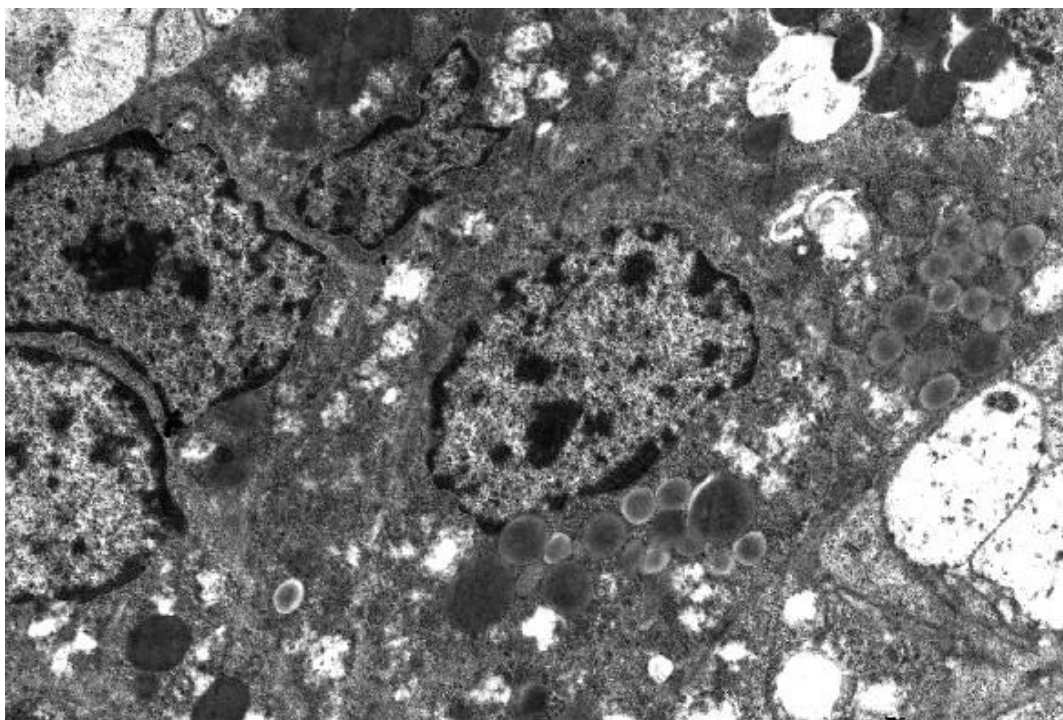


Рисунок 24. 30 сутки постнатального развития. Клетки пучковой зоны коры надпочечника при воздействии ламбда-цигалотрином. ТЭМ. Ув. 35000×

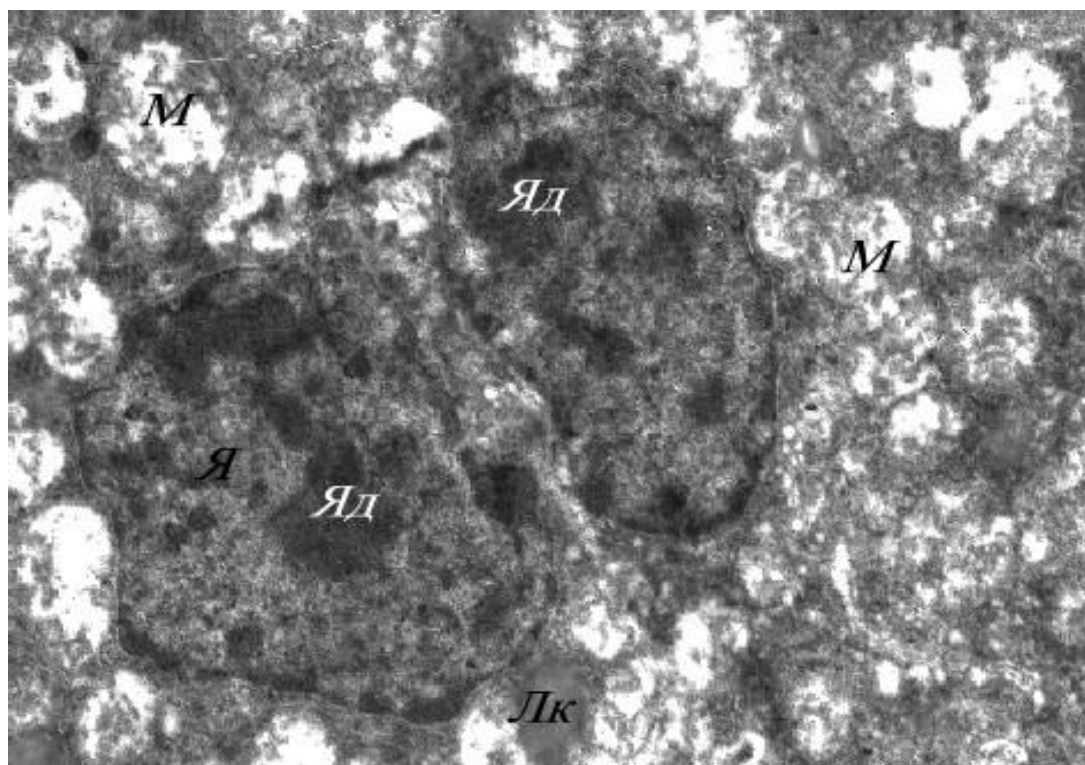


Рисунок 25. 30 сутки постнатального онтогенеза. Клетки пучковой зоны коры надпочечника крысы при воздействии цираксом. (Я-ядро, Лк-липидные капли, Яд-ядрышко) ТЭМ. Ув. 35000×

Основными продуцентами стероидных гормонов использующих холестерол липидных включений в процессе синтеза являются клетки пучковой и сетчатой зон коркового вещества надпочечников [Harris A., Seckl J. 2011., Harvey PW, Everett DJ, Springall CJ. 2007., Harvey PW. 2016.].

Имеется достаточное количество исследований о физиологии биосинтеза стероидных гормонов (стероидогенез). Говорится, что при этом особое место имеет митохондрии с хорошо развитыми кристами трубчатой и везикулярной формы, комплекс Гольджи и эндоплазматическая сеть. [Harvey PW. 2016.]. Научные данные показывают, признаком уменьшения или нарушения стероидогенеза является уменьшение количества органелл и липидных включений [Hinson JP, Raven PW. 2006., Malendowicz LK, Trejter M, Rebuffat P, Ziolkowska A, Nussdorfer GG, Majchrzak M. 2006.]. Данные наших научных исследований показывает, что при действии пестицидов в пренатальный период и раннего постнатального онтогенеза приводит к функциональной перегрузке органелл клеток коры надпочечников. Также отмечается увеличение количества деструктивных клеток. Такие данные полностью выражают ультрамикроскопические изменения в процессе дифференцировки клеток коры надпочечников в постнатальный период онтогенеза и повышенную их функциональную активность.

Таким образом, анализ результатов наших исследований показывают, что при хроническом отравлении пестицидами организма матери заметно нарушаются процессы постнатального развития, формирования и дифференцировки коры надпочечной железы у крысят. Развитие и формирование морфофункциональных зон коры надпочечной железы на 7-10 дней позже, у крыс контрольной группы. Ультрамикроскопическое исследование показало, что от начала до конца эксперимента выявляется высокая функциональная активность и рост деструктивных нарушений в электронно-микроскопическом строении органелл секреторных клеток коркового вещества надпочечной железы. Это объясняет функциональную

перегрузку кортикостероидов пучковой зоны коры надпочечной железы, что скорее всего является ответной реакцией на воздействие пестицида.

§ 3.3. Результаты морфометрического изучения структурных частей надпочечников в раннем постнатальном онтогенезе и сравнительный анализ данных

Динамика становления и развития основных зон коры надпочечников в период постнатального развития была установлена в результате морфометрического исследования. Сравнительные показатели площади в динамике зон коркового вещества надпочечной железы в различные периоды постнатального развития у крыс контрольной и экспериментальной групп представлены в таблицах (в приложение) и рисунках.

Анализ результатов наших исследований показывают значительное замедление темпов роста и развития коркового вещества надпочечников в постнатальном периоде развития при воздействии пестицидов. Морфометрические показатели общей площади надпочечников демонстрирует выраженную тенденцию к достоверному уменьшению по сравнению с контрольными животными (рис. 26). Заметное, достоверное уменьшение общей площади зон коры надпочечников наблюдается на 3-й и 21-е сутки эксперимента. Плотность распределения соединительной ткани надпочечников в начальный период эксперимента также снижается, хотя в дальнейшем изменения в площади стромы в последующие сроки эксперимента не достигают статистической достоверной значимости (рис. 27).

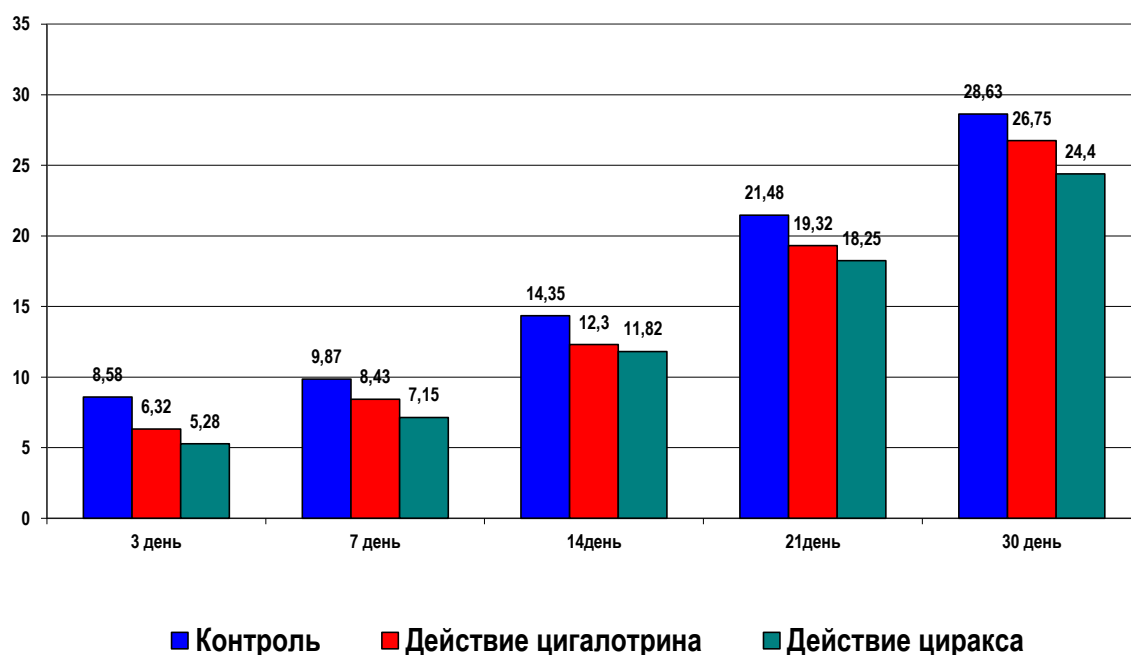


Рисунок 26. Сравнительный анализ динамики изменения морфометрических показателей общей площади надпочечников потомства крыс в раннем постнатальном онтогенезе.

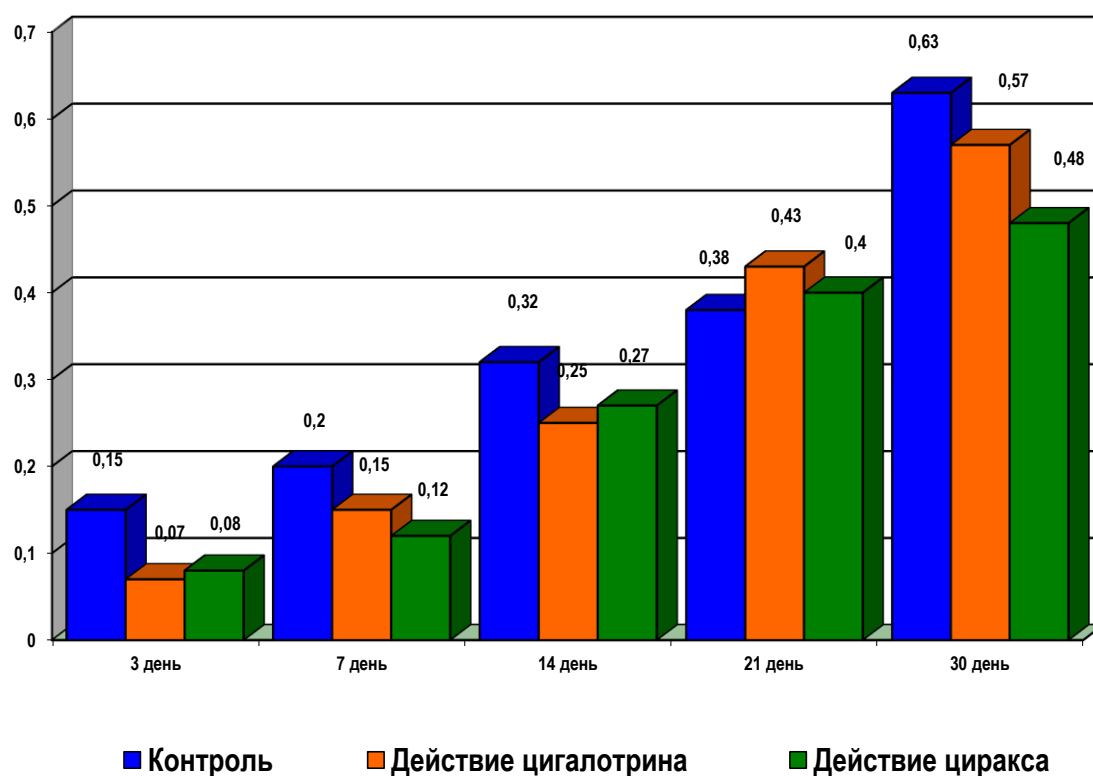


Рисунок 27. Сравнительный анализ динамики изменения морфометрических данных соединительной ткани надпочечной железы крысят в раннем постнатальном развитии.

Морфометрическое исследование площади мозгового вещества надпочечной железы и сравнительный анализ этих данных показывает, что на 3 сутки постнатального развития у экспериментальных животных этот показатель несколько ниже, чем у контрольных, однако на 7 сутки показатель площади мозгового вещества не отличается от таковой у контрольных крыс, тем более в последующие сроки площадь мозгового вещества надпочечников у экспериментальных крыс имеет достоверно высокие показатели чем у контрольных животных (рис. 28).

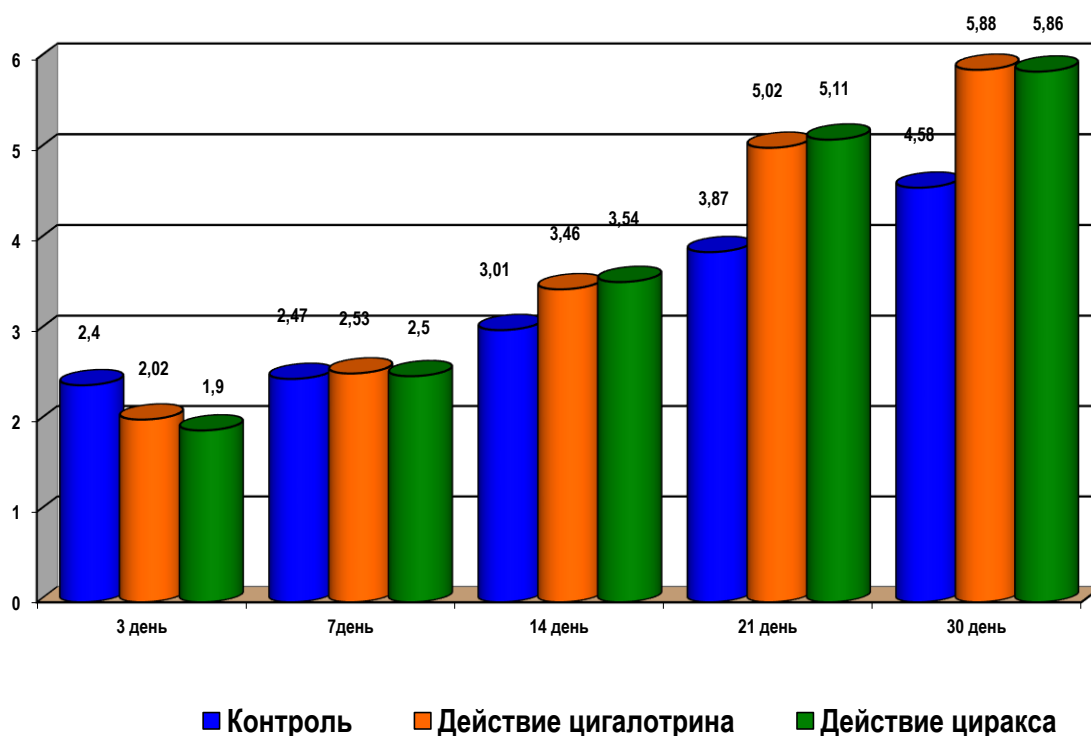


Рисунок 28. Сравнительные морфометрические показатели площади мозгового вещества надпочечников потомства крыс в динамике в раннем постнатальном онтогенезе.

Сравнительный анализ морфометрических показателей площади коркового вещества выявило уменьшение как общей площади (рис. 29) коркового вещества надпочечников, так и морфофункциональных зон по отдельности (рис. 30-32) у потомства экспериментальных крыс по сравнению с контрольными животными во всех периодах постнатального развития.

Данные наших исследований показывает различную реакцию морфофункциональных отделов надпочечника в развитие, росте и становлении на экспериментальное воздействие пестицидами через организм матери. На ранних этапах, например, на 3-й день, площадь мозгового вещества сокращается, однако, начиная с 14-го дня, наблюдается тенденция к увеличению (рис. 28). Закономерно вследствие отмечается уменьшение общей площади коры надпочечников (рис. 29). Уменьшение площади коркового вещества надпочечников связано соответствующим уменьшением площадей по отдельности клубочковой, пучковой, и в меньшей степени, сетчатой зон (рис. 30, 31 и 32).

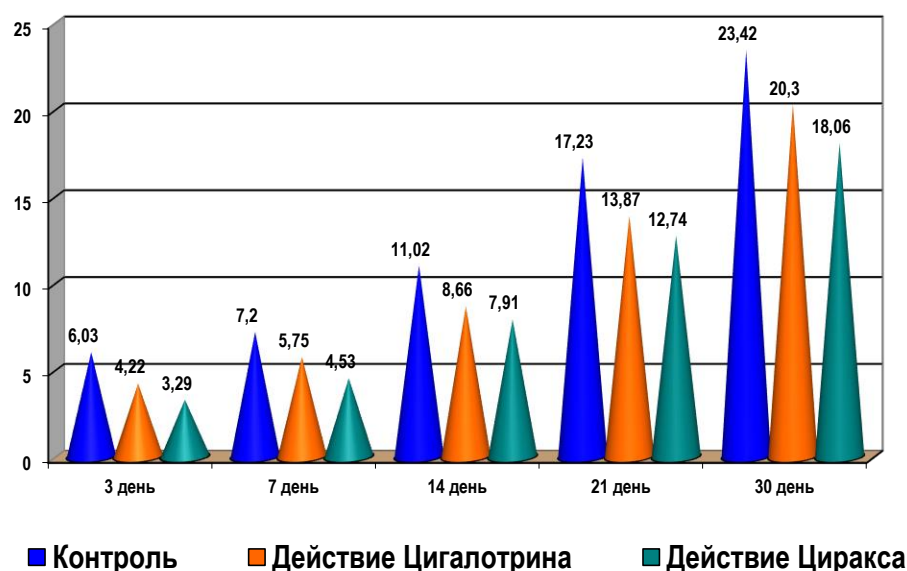


Рисунок 29. Сравнительные морфометрические показатели общей площади коры надпочечной железы крысят в динамике в период раннего постнатального развития.

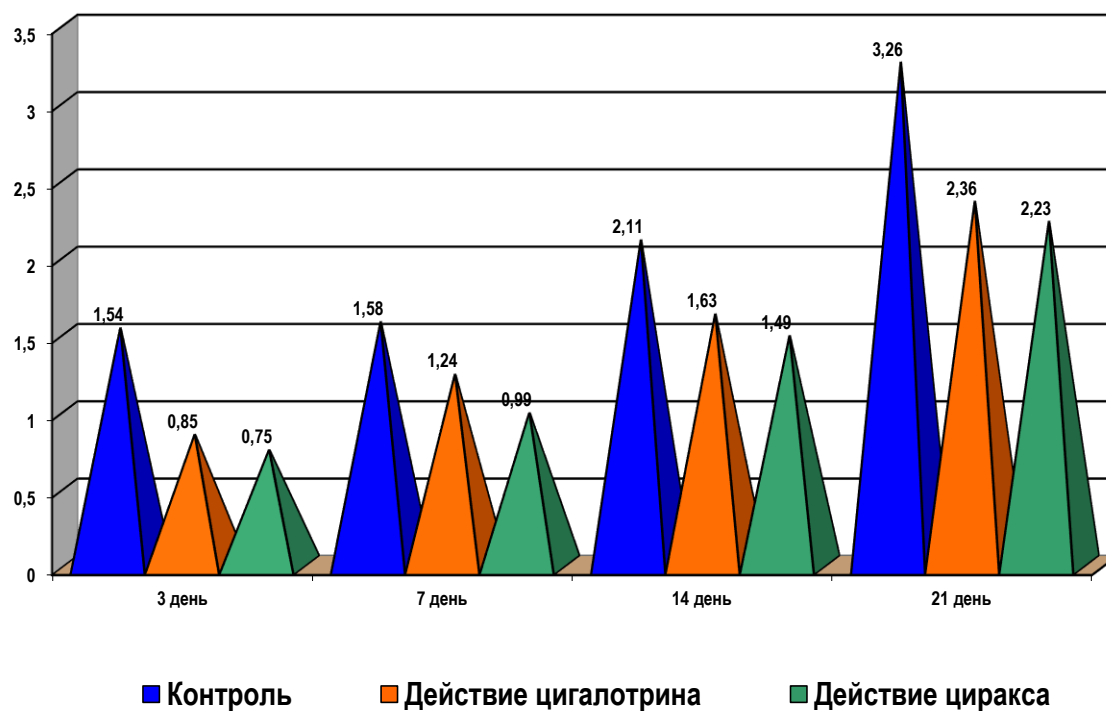


Рисунок 30. Морфометрические показатели клубочковой зоны коры надпочечной железы крысят в раннем постнатальном онтогенезе.

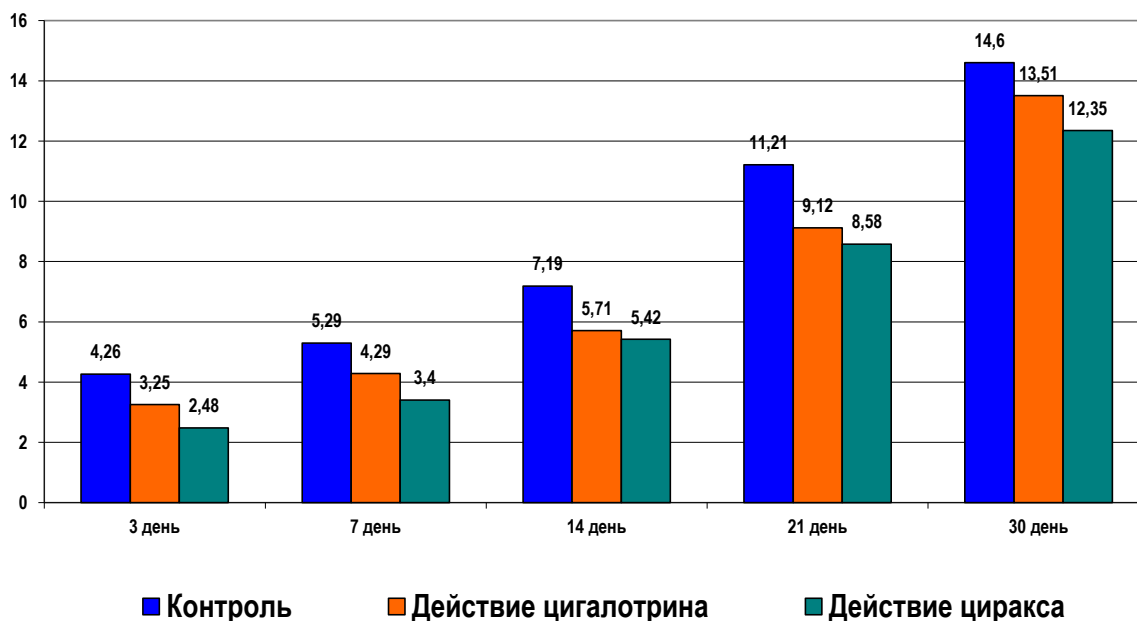


Рисунок 31. Морфометрические показатели пучковой зоны коры надпочечной железы крысят в раннем постнатальном онтогенезе.

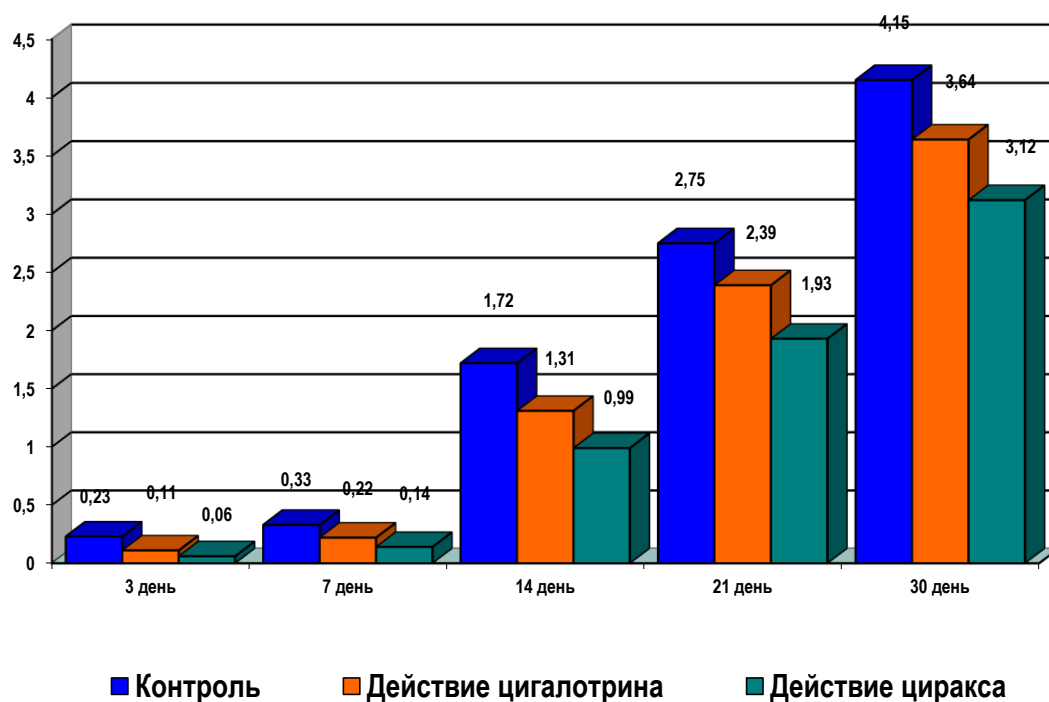


Рисунок 32. Морфометрические показатели сетчатой зоны коры надпочечной железы крысят в раннем постнатальном онтогенезе.

Таким образом, в результате хронического воздействия пестицидов через организм матери отмечается значительное замедление становление и развитие зон коркового вещества надпочечной железы у потомства экспериментальных животных. При воздействии цигалотрина темп роста площади зон коркового вещества надпочечной железы уменьшается на 15-30%. При воздействии циракса отставание наблюдается на 23-40% по сравнению с контрольными животными. Снижение показателей площади коры надпочечной железы в основном происходит за счёт отставания роста пучковой и клубочковой зон и составило 10-25% при воздействии цигалотрином и 20-40% при отравление цираксом. Рост и развитие органов и тканей в постнатальном периоде онтогенеза как правило связана с пролиферативными процессами в клетках. При физиологическом росте и развитии существует равновесие между процессами пролиферации и апоптоза клеток. Для выявления вопросов уровня апоптоза клеток, степени

пролиферации и нарушения равновесия между ними нами был использован иммуногистохимический метод исследования.

ГЛАВА IV. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И СТАНОВЛЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПЕСТИЦИДОВ

§ 4.1. Результаты иммуногистохимического исследования коркового вещества надпочечников

Для того чтобы определить и изучить степень пролиферации клеток нами был использован моноклональные антитела KI-67, а для определения уровня процесса апоптоза клеток использовали моноклональные антитела cas-3 и p-53 (Thermo Scientific, США). Для определения степени пролиферации клеток и их апоптоза были использованы парафиновые срезы с помощью комплекса UltraVision (ThermoScientific, США).

Взятые срезы из парафиновых блоков был окрашены при помощи метиленового синего или нейтрального красного. В окрашенных клетках продукт реакции окрашивался в коричневый цвет и выглядел в форме отложений. После этого нами определена степень пролиферации и апоптоза на 1000 клеток коркового вещества надпочечниковой железы (кортикостероцитов) и это выражалось в промилле. Полученные данные представлены в таблицах (в приложение) № 5 и 6.

В результате подсчета количества пролиферирующих клеток в функциональных зонах коркового вещества надпочечников крыс экспериментальной группы выявлены показатели средних значений, где отмечается заметное уменьшение их на всех периодах и этапах изучения, аж до 30 суток (рис. 33).

Уровень апоптозных клеток коркового вещества надпочечной железы было наоборот высоким по сравнению с контрольными на протяжении всего эксперимента (рис. 34). Анализируя морфометрические данные нами

выявлено, наибольшая степень встречаемости апоптоза и деструкции клеток и низкая пролиферативная активность в пучковой зоне коркового вещества надпочечников.

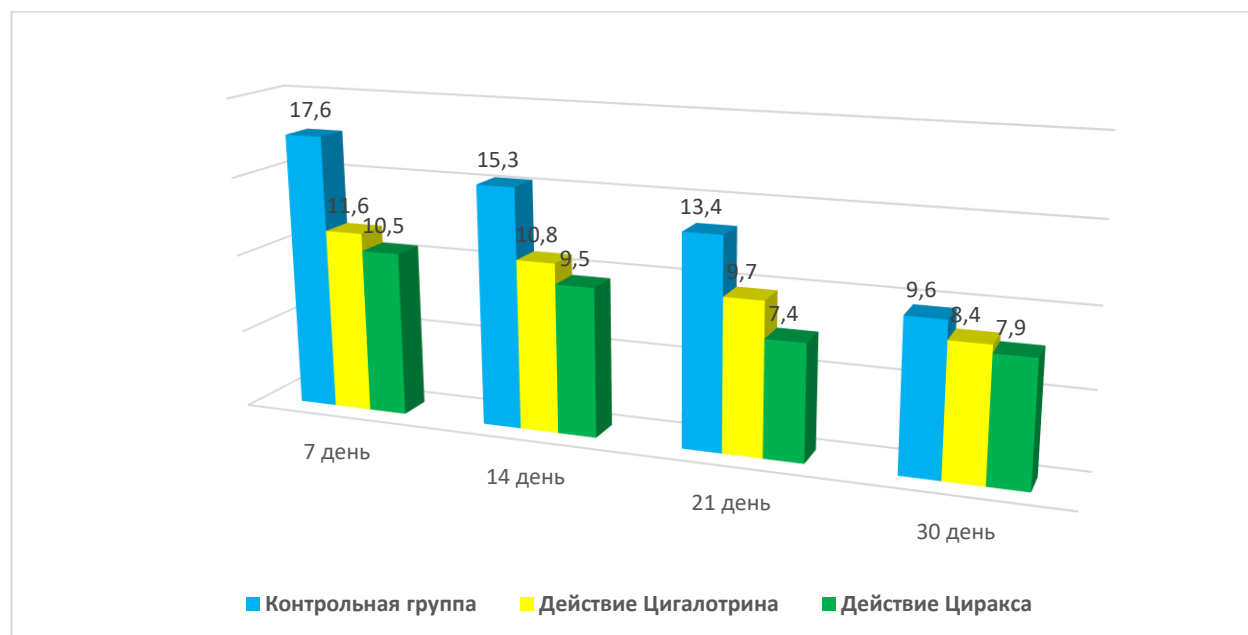


Рисунок 33. Сравнительные показатели уровня пролиферации клеток коры надпочечников в разные периоды постнатального онтогенеза.

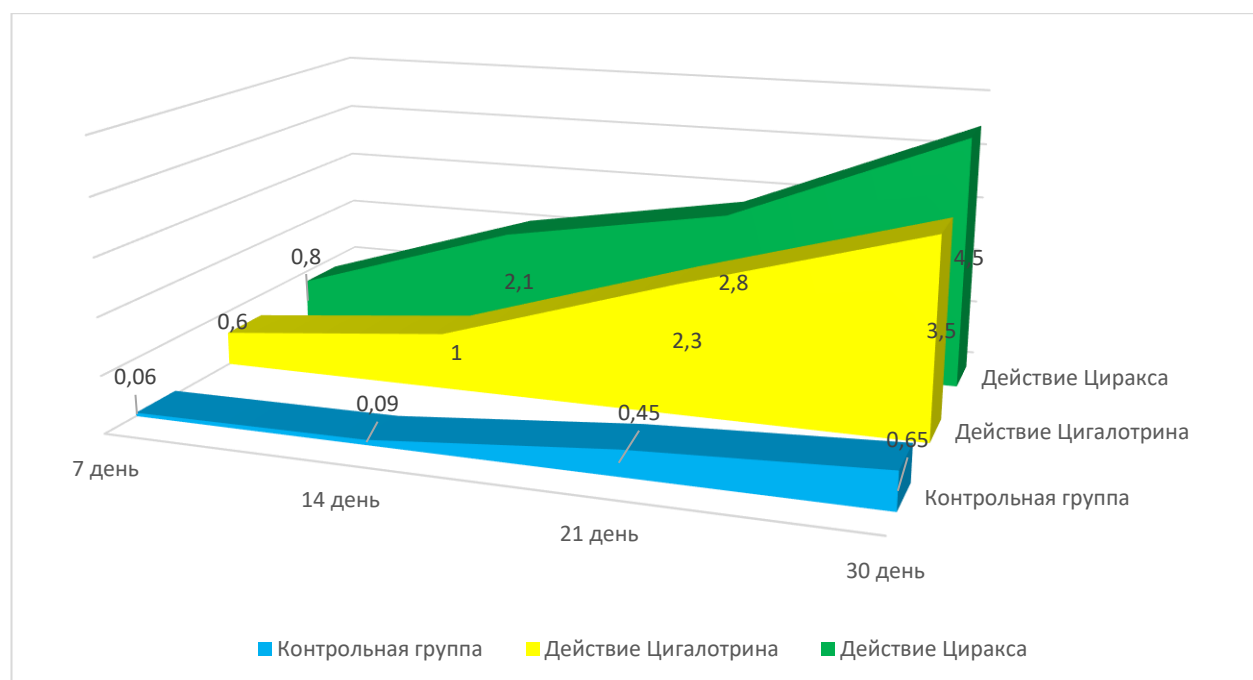


Рисунок 34. Сравнительные показатели степени апоптоза клеток коры надпочечной железы в разные периоды раннего постнатального развития.

В результате проведённых нами иммуногистохимических исследований выявлено, что замедление темпов роста и дифференцировки морфофункциональных зон коркового вещества надпочечников связано с нарушением баланса между пролиферативным процессом и апоптозом клеток. Заметное достоверное уменьшение уровня показателя пролиферации клеток коркового вещества надпочечниковой железы у обеих групп экспериментальных животных наблюдалось на 7-21 сутки постнатального развития. В эти периоды показатели индекса пролиферации при отравлении цираксом снижались на 24-28% по сравнению с контрольной группой животных, но при воздействии цигалотрина отмечалось уменьшение индекса пролиферации всего на 10-13% по сравнению с контрольной группой животных. Также у экспериментальных крыс отмечалось достоверное увеличение индекса апоптоза на 14-21 дни раннего постнатального онтогенеза. Уровень апоптоза в этот период при воздействии цигалотрина превышали показатели контрольной группы животных в 3,7-5,4 раза, а при отравлении цираксом — в 6,4-10,3 раза.

§ 4.2. Определение уровня концентрации гормонов гипофиза и коры надпочечников у экспериментальных животных.

Для определения функционального состояния морфофункциональных зон коркового вещества надпочечников нами были определены уровни концентрации кортизола (Кор) и адренкортикотропного гормона (АКТГ) у крыс контрольной и экспериментальных, и проведён сравнительный анализ. Результаты изучения уровня кортизола и аденкортикотропного гормона у контрольных крыс самок при беременности и лактации показало наиболее высокие уровни гормонов на 21 день гестации, и наименьшие показатели до беременности и 21 день лактации (Таблица №7 см. «Приложения»).

На диаграмме этих данных можно наглядно увидеть, как уровень этих гормонов постепенно увеличивается к 21 дню гестации и так же постепенно снижается к 21 дню лактации (рис. 35).

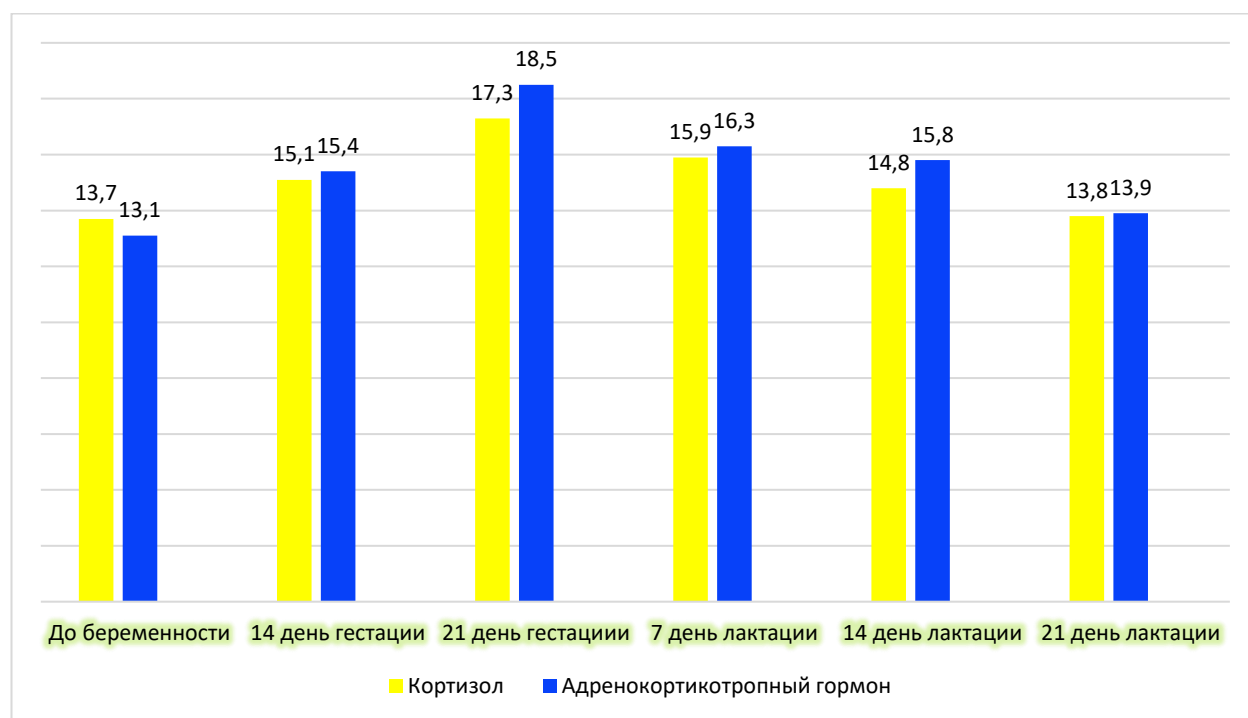


Рисунок 35. Концентрация кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) самок контрольной группы при беременности и лактации.

Изучение уровня кортизола и адренокортикотропного гормона у экспериментальных крыс-самок во время беременности и лактации с хроническим воздействием цигалотрина показало, что тенденция к постепенному росту к 21 дню гестации и снижению этих гормонов сохраняется как у контрольных животных, однако уровень этих гормонов у экспериментальных животных выше, чем у контрольных во всех сроках исследования от 2% до 16%, и достоверное наибольшее увеличение уровня вышеуказанных гормонов наблюдается на 21 день гестации. Если уровень кортизола увеличился на 14,5%, а уровень адренокортикотропного гормона увеличивается на 16,2%. Такая разница увеличения в сторону АКТГ наблюдается во всех сроках исследования (Таблица №8 см. «Приложения» и рис 36).

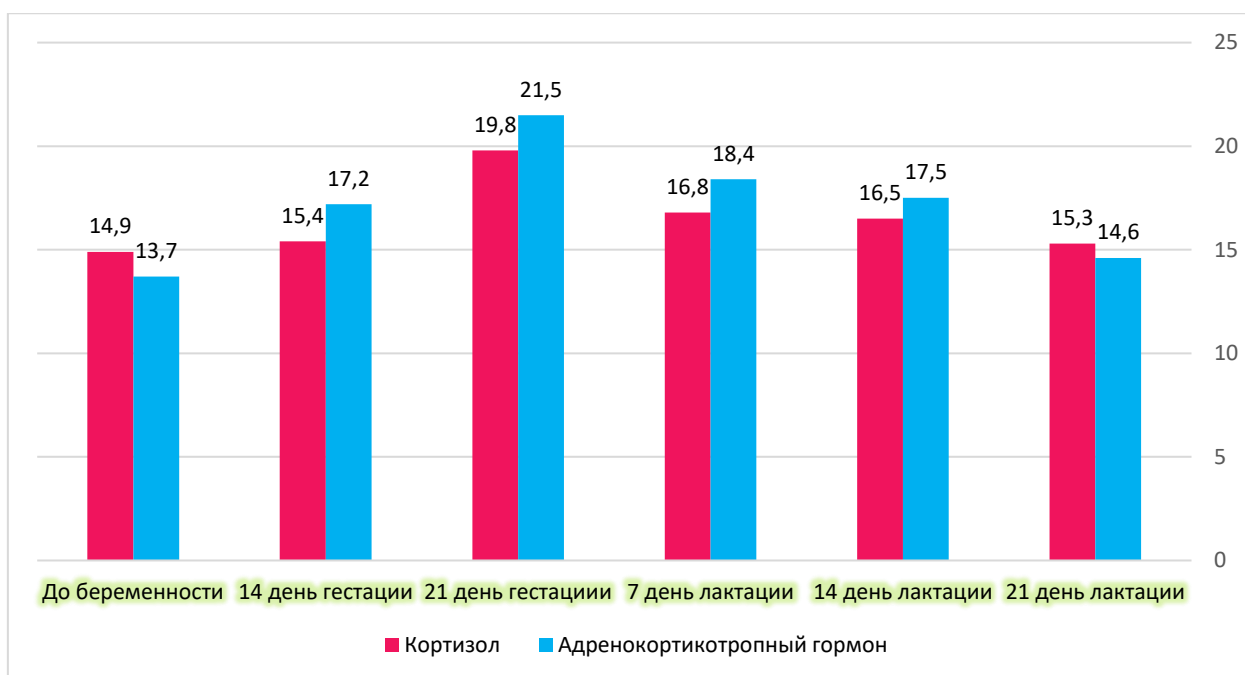


Рисунок 36. Уровень кортизола и адренокортикотропного гормонов в крови экспериментальных самок крыс во время беременности и лактации с хроническим воздействием цигалотрина.

При хроническом воздействии циракса во время беременности и лактации у самок крыс уровень концентрации кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) также имеет тенденцию к постепенному росту к 21 дню гестации и снижению к 21 дню лактации. Уровень этих гормонов у экспериментальных животных достоверно выше, чем у контрольных во всех сроках исследования от 14,6% до 27%, и наибольшее увеличение уровня вышеуказанных гормонов наблюдается на 21 день гестации и 7-14 дни лактации. Уровень кортизола и адренокортикотропного гормона при хроническом воздействии циракса выше даже, чем при воздействии ламбда-цигалотрином. Если уровень кортизола увеличился на 24,4%, а уровень адренокортикотропного гормона увеличивается на 27%. Такая разница увеличения в сторону АКТГ наблюдается во всех сроках исследования (Таблица №9 см. «Приложения» и рис. 37).

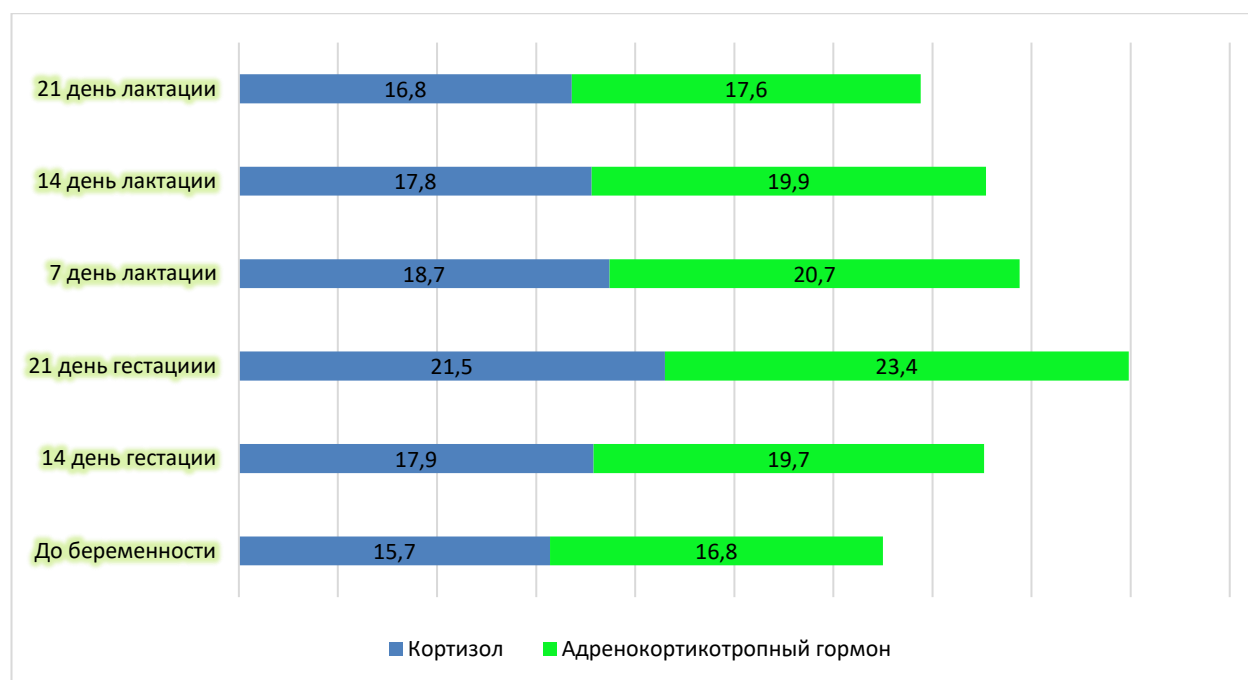


Рисунок 37. Показатели уровня кортизола и АКТГ экспериментальных самок-крыс при беременности и лактации с хроническим воздействием циракса.

Эти данные показывают, что у экспериментальной группы животных самок, концентрация кортизола в сыворотке крови растёт. Максимальное увеличение уровня кортизола на 16,2% наблюдается при воздействии цигалотрина и на 24,3% крыс с хроническим воздействием циракса, по сравнению с контрольными самками крысами на 21 сутки беременности и на 7-14 сутки лактации (рис. 38).

Необходимо подчеркнуть, увеличение концентрации кортизола всегда сопровождался ростом уровня адренокортикотропного гормона в гипофизе на 16,2% при воздействии ламбда-цигалотрина и на 27% при хроническом воздействии циракса (рис. 39).

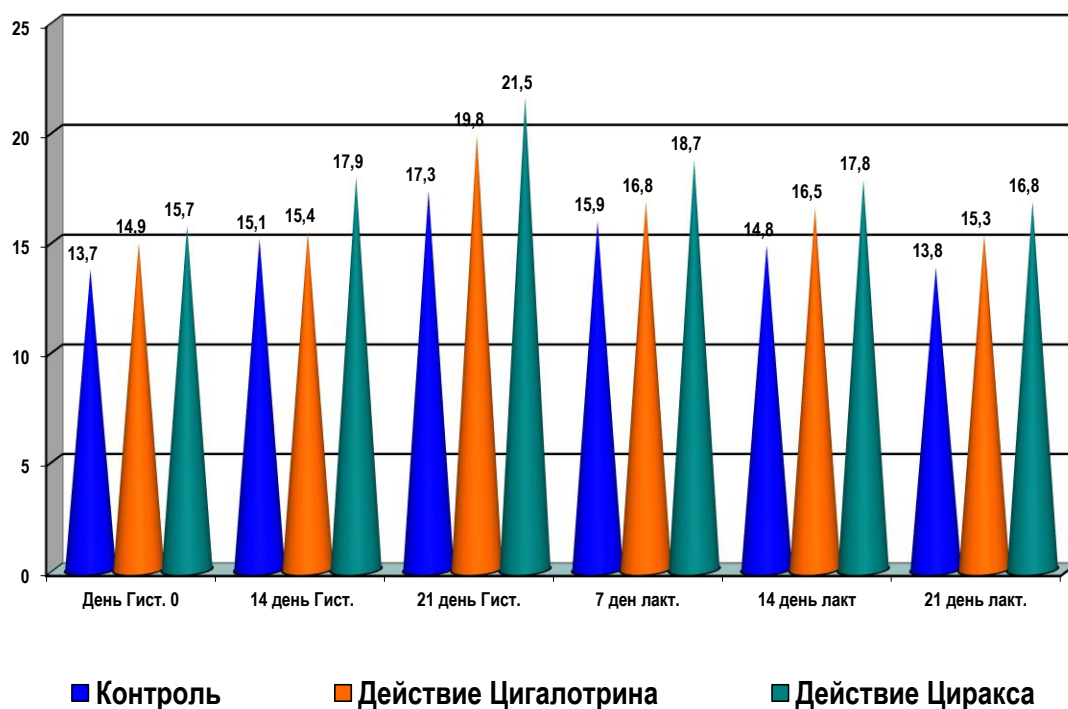


Рисунок 38. Показатели уровня кортизола в крови у экспериментальных самок-крыс при беременности и лактации с хроническим воздействием пестицидов (в нг/мл).

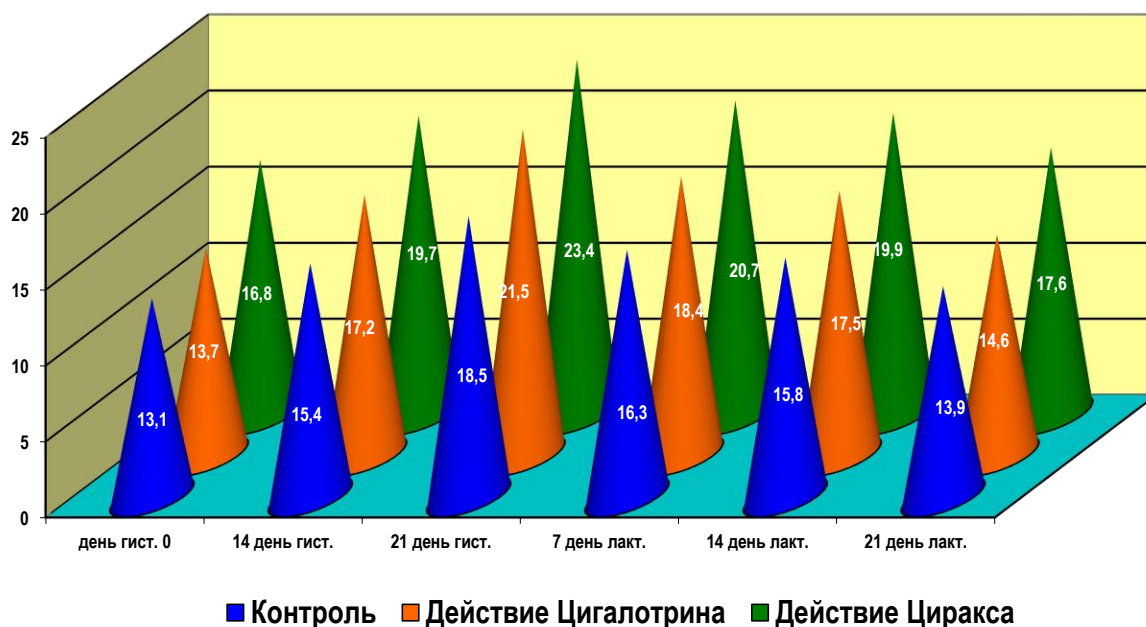


Рисунок 39. Показатели уровня адренокортикотропного гормона в крови экспериментальных крыс-самок во время беременности и лактации с хроническим воздействием пестицидов (в нг/мл).

Анализ показателей концентрации гормонов кортизола и адренокортикотропного гормона у потомства контрольных и экспериментальных крыс в постнатальном периоде развития показало такое же статистически достоверное увеличение уровня в основном на 7 и 21 день постнатального развития (рис. 40).

У крысят контрольной группы самый высокий показатель уровня кортизола и адренокортикотропного гормона было выявлено на 21 день постнатального развития. К 30 дню отмечалось опять обратное снижение уровня концентрации как кортизола, так и адренокортикотропного гормона в крови (таблица №10, см. «Приложения»).

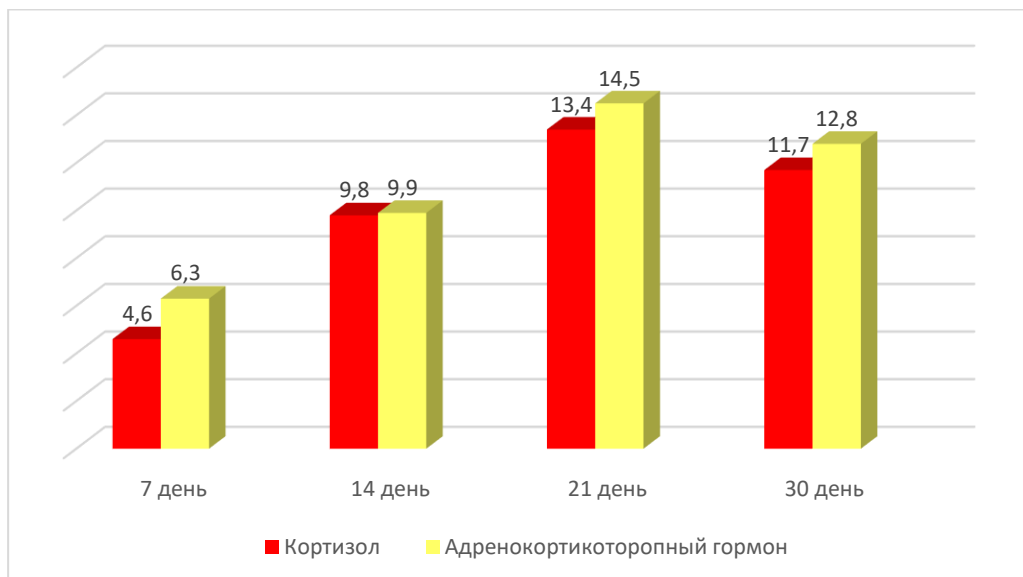


Рисунок 40. Показатели уровня кортизола и адренокортикотропного гормонов у крысят контрольной группы в разные периоды постнатального онтогенеза.

При хроническом воздействии пестицидами ламбда-цигалотрин и циракс отмечалось увеличение концентрации кортизола и адренокортикотропного гормона в крови крысят во всех периодах раннего постнатального развития.

При хроническом воздействии во время беременности и лактации через организм матери у крысят наблюдается достоверное увеличение кортизола во всех периодах раннего постнатального онтогенеза, особенно на 7 (на 36,9%)

и 21 (на 48,5%) сутки постнатального онтогенеза (таблица №.11, см. «Приложения» и рис. 41).

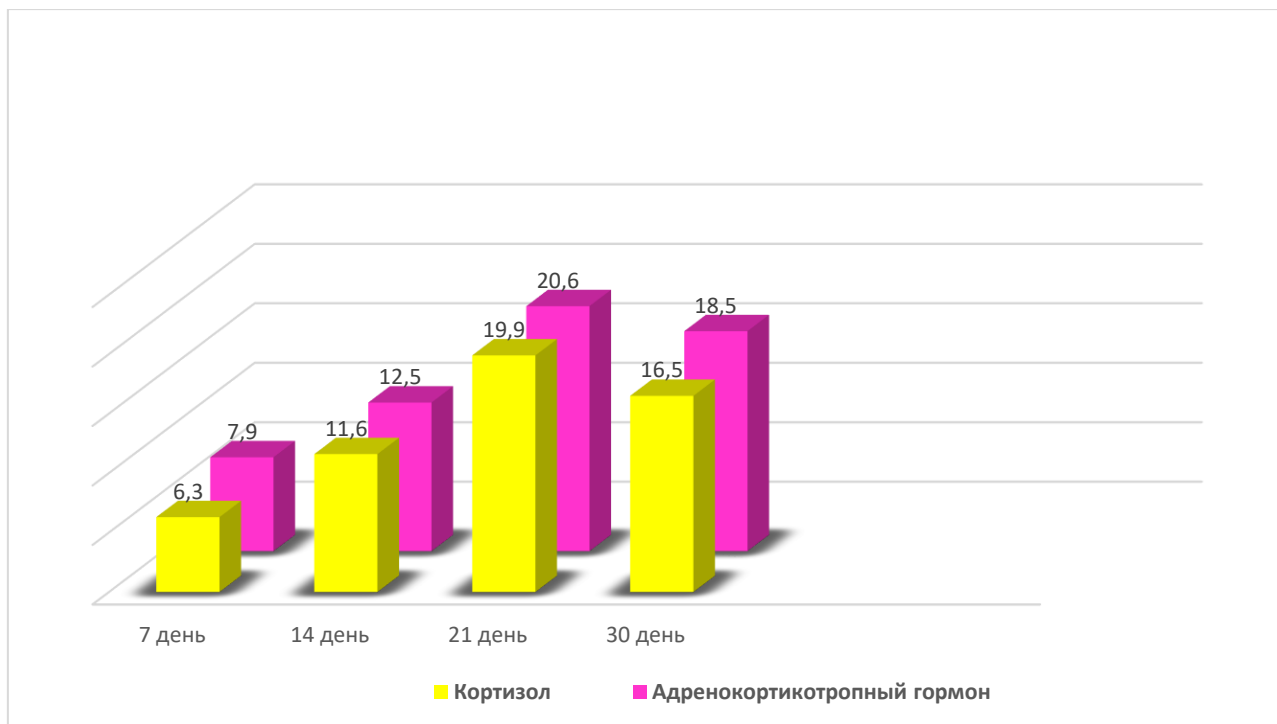


Рисунок 41. Уровень кортизола и аденкортикотропного гормона у крысят при хроническом воздействии цигалотрина.

При хроническом воздействии циракса через организм матери во время беременности и лактации у крысят экспериментальной группы животных уровень концентрации кортизола в крови по сравнению с контрольной группой животных, также достоверно увеличивается на всех этапах раннего постнатального онтогенеза, и наиболее сильное увеличение наблюдается на 7 (на 63%) и 21 (на 63,4%) дни постнатального развития (таблица №.12, см. «Приложения», рис. 42). У этой группы крысят увеличение уровня концентрации кортизола и аденкортикотропного гормона даже заметно выше, чем у потомства животных с хроническим воздействием ламбда-цигалотрина (рис 43 и 44).

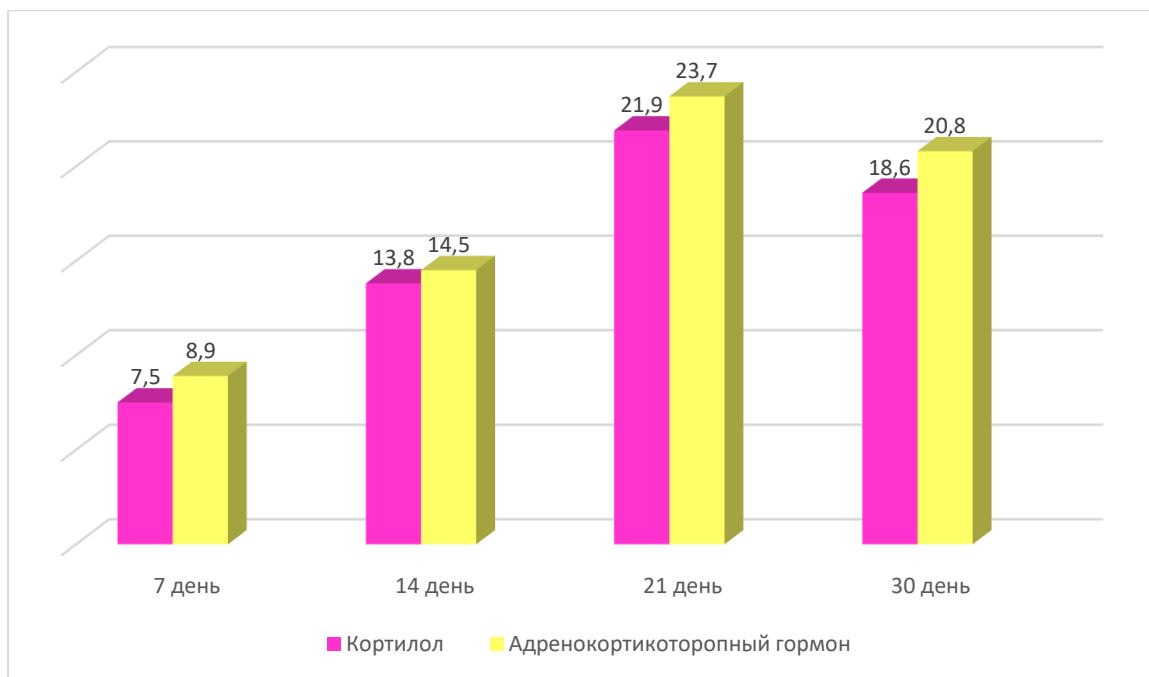


Рисунок 42. Концентрация кортизола и адренокортикотропного гормона в крови у крысят в различные периоды постнатального развития при хроническом воздействии циракса.

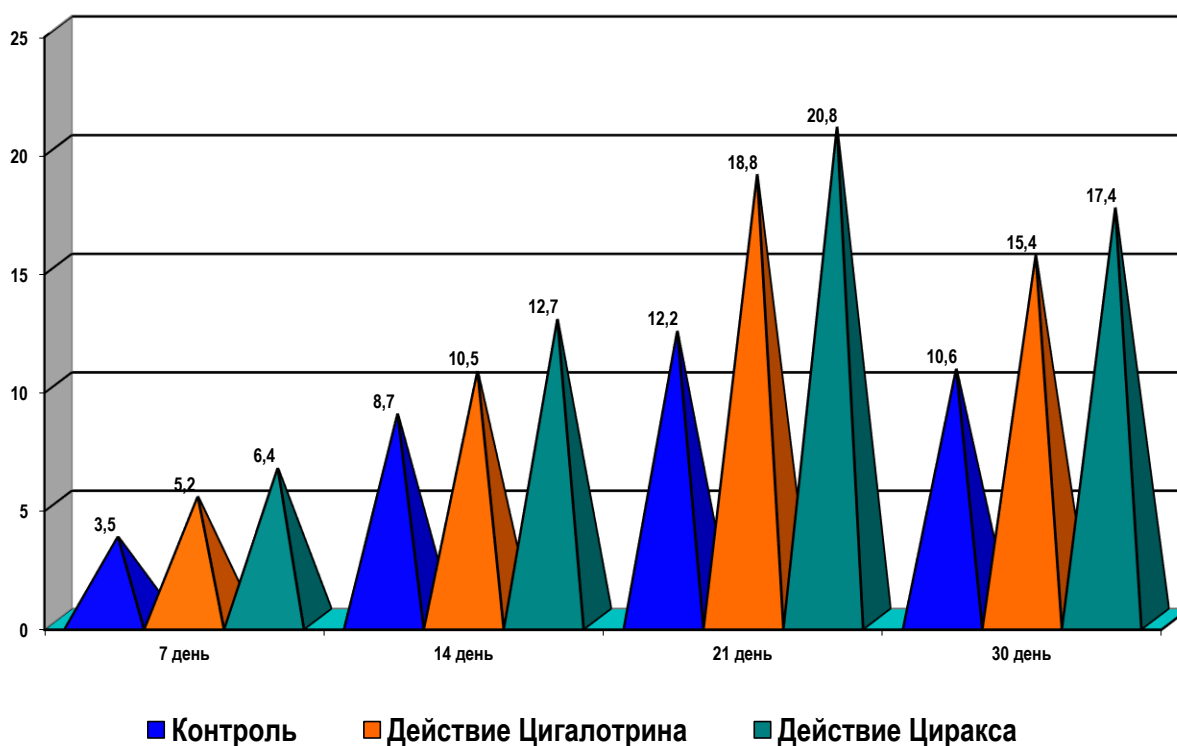


Рисунок 43. Показатели концентрации кортизола потомства в разные периоды постнатального онтогенеза при хроническом воздействии пестицидами (в нг/мл).

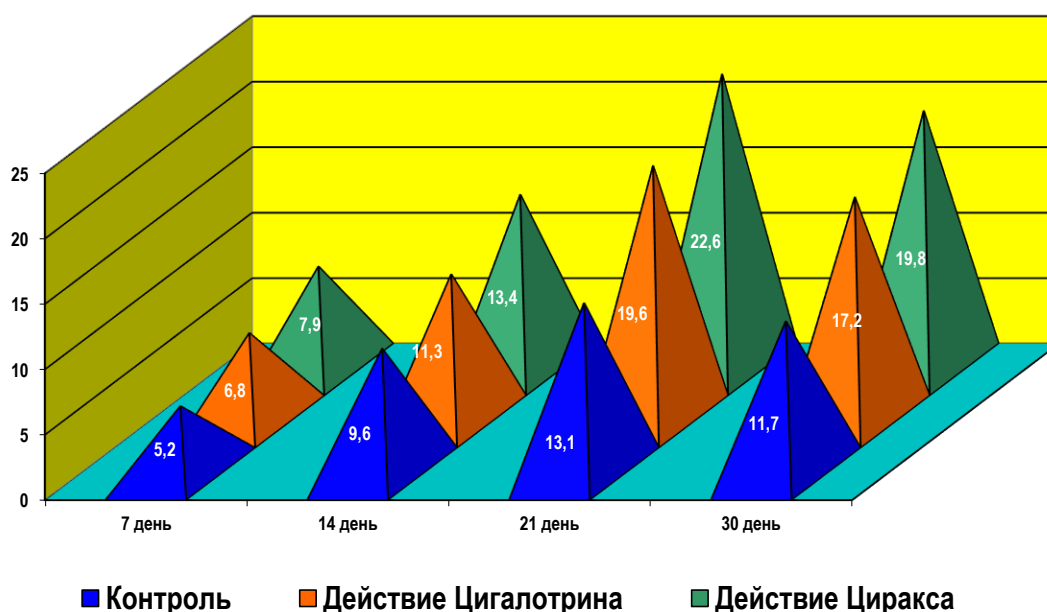


Рисунок 44. Показатели концентрации адренокортикотропного гормона потомства в разные периоды постнатального онтогенеза при хроническом воздействии пестицидами (в пг/мл).

При сравнительном анализе данных исследований уровня гормонов контрольных и экспериментальных животных с хроническим воздействием пестицидов у самок-крыс и их потомства выявлено, что рост концентрации кортизола считается выявленной известной ответной реакцией коры надпочечной железы на внешнее стрессовое воздействие, включая токсическое действие пестицида. Мы считаем, что повышение концентрации кортизола также является защитной ответной реакцией на стрессовое состояние как результат воздействия ядохимикатов. Этот ответ проявляется увеличением синтеза адренокортикотропного гормона гипофизом и активацией функционального состояния клеток коры надпочечной железы у крысят экспериментальных животных.

Заключение. В период раннего постнатального развития в процессе развития надпочечников происходит формирование и дифференцировка клубочковой, пучковой и сетчатых зон коркового вещества. У экспериментальных животных этот процесс имеет тенденции к замедлению и процесс формирования морфофункциональных зон коркового вещества

надпочечников отстаёт от таковой контрольной группы животных. Отмечается возрастание частоты встречаемости деструктивных клеток, особенно у экспериментальных животных после воздействия циракс. При электронно – микроскопическом исследовании выявлено сохранение высокой функциональной напряженности, повышена степень деструктивных изменений внутриклеточных структур и органелл клеток различных зон коркового вещества надпочечников на всём протяжении эксперимента. Эти данные указывают на повышение функциональной активности клеток пучковой зоны коры надпочечников в ответ на неблагоприятное воздействие пестицидов на организм. Данные морфометрического исследования и анализа полученных данных показывают, что хроническое воздействие пестицида через организм матери заметно уменьшает темп развития и становления морфофункциональных зон коры надпочечной железы у крысят. Увеличение площади коры надпочечной железы при хроническом воздействии цигалотрина отстаёт на 15-30%, однако при воздействии циракса – на 23-40% по сравнению с контрольной группой. Уменьшение площади коркового вещества считается результатом отставания развития в основном пучковой и клубочковой зон при воздействии цигалотрина на 10-25% и при воздействии циракса на 20-40%. Развитие и формирования органов и тканей в постнатальный период осуществляется в основном за счет пролиферации клеток. У здорового организма при физиологическом состоянии функционирует равномерное состояние между процессами пролиферации и апоптозом клеток. Для выявления процессов, указанных выше, мы использовали иммуногистохимический метод. Данный метод выявил, что снижение темпов становления морфофункциональных зон коркового вещества надпочечников связано нарушением баланса между процессами пролиферации и апоптоза клеток. Снижение активности пролиферации в клетках коры надпочечной железы у обеих групп экспериментальных животных относительно больше проявлялось на 7-21 день постнатального онтогенеза. В данные периоды наблюдения показатель пролиферативной

активности при токсическом воздействии цираксом уменьшался на 24-28% по сравнению с контрольной группой, в то время как при воздействии цигалотрином уменьшался на 10-13% по сравнению с контролем. Одновременно вместе с этим у экспериментальных животных отмечается заметное достоверное увеличение показателя апоптоза клеток. Наиболее высокий уровень показателя апоптоза можно наблюдать на 14-21 дни постнатального периода развития. В это время показатель апоптоза при воздействии цигалотрина в 3,7-5,4 раза, а при интоксикации циракса в 6,4-10,3 раза больше данных контрольной группы животных. При определении уровня кортизола в сыворотке крови как у экспериментальной группы самок-крыс, так и у крысят наиболее высокое увеличение показателя концентрации кортизола на 25-30% наблюдалось при действии цигалотрина и на 35-45% при действии циракса по сравнению с контрольными крысами-самками на 21 сутки беременности и на 7-14 сутки лактации. Такое же достоверное статистическое заметное повышение уровня кортизола в сыворотке можно наблюдать также у крысят экспериментальной группы животных на 7-21 сутки постнатального развития. Во всех случаях, где наблюдалось увеличение концентрации кортизола, оно сопровождалось соответствующим увеличением уровня адренокортикотропного гормона в гипофизе. Повышение показателей уровня кортизола, обычно считается реактивным ответом клеток коры надпочечной железы на внешнее стрессовое токсическое воздействие ядохимиката. Она связана увеличением синтеза адренокортикотропного гормона гипофиза и ответной функциональной активностью коры надпочечной железы у крысят экспериментальных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обеспечение охраны экологии окружающей среды и экологического благополучия населения является одной из глобальных проблем современности. Постоянное интегрирование достижений в области химии в повседневную жизнь, а также широкомасштабное применение химических веществ, привело к нарастающему уровню загрязнения окружающей среды данными компонентами. Большую долю компонентов, составляющих вклад в загрязнение окружающей среды, в частности природы составляют пестициды. Применение последних, к сожалению, является необходимым средством для обеспечения дальнейшего развития сельского хозяйства. В нашей стране в настоящее время для этого используется около 300 видов современных пестицидов, основная группа которых относится к пиретроидам и пиразоловым препаратам. Если учитывать, что эти пестициды считаются невысоко токсичными, то использование таких пестицидов приводят к загрязнению воды, воздуха и пищевых продуктов, что представляет для здоровья человека высокую опасность в результате длительного использования в малых дозах. Данные научного изучения показывает, что пестициды при использовании даже в малых дозах могут привести к эффектам, которые могут привести к сильным осложнениям при использовании более высоких концентраций, особенно при длительном использовании. Одним из отрицательных неблагоприятных эффектов является нарушение нормального функционирования желез эндокринной системы, которое может привести к нарушению на различных этапах процесса синтеза, транспорта и действия гормона на специальные клетки мишени в тканях, органах и системах. Этому причиной может быть действие некоторых пестицидов, в том числе современных, отходы промышленных отходов, лекарственных препаратов и др. которые действуя на организм при попадании вызывают нарушение баланса в эндокринных железах. Клинические и экспериментальные исследования дали возможность установить, о большой роли пестицидов в патогенезе некоторых

заболеваний, как ожирение, атеросклероз и др. Исследования учёных показали, что пестициды из класса пиретроидов и пиразоловых соединений, например циперметрин как ламбда цигалотрин так и циракс, могут явиться потенциально разрушительными веществами и оказывать отрицательное неблагоприятное воздействие на фертильную и иммунную системы животных и человека. Но, такое отрицательное разрушительное воздействие таких пестицидов нового поколения стали выясняться относительно недавно, и данных об этом относительно немного. В то время как разрушительное действие этих пестицидов на репродуктивную систему считается доказанным, их воздействие на гипофизарно-адреналовую систему считается до конца не изученным. Необходимо подчеркнуть, что все научные работы, посвящённые воздействию пестицидов на морфофункциональное состояние щитовидной железы и надпочечников, были воспроизведены на взрослых экспериментальных животных с использованием относительно высоких доз ядохимикатов. Известно по данным научных исследований к действию пестицидов организм человека и животных является наиболее чувствительным в эмбриональный и постнатальный периоды развития. Неблагоприятное воздействие внешних таких факторов может проявляться не сразу, а через определенное время, а иногда после многих лет уже во взрослом организме. Кроме этого, в жизни человека, включая период беременности женщин и детский возраст часто происходит хроническое воздействие небольших доз пестицидов или их соединений. Стрессовое действие пестицидов нового поколения на организм в эмбриональный период и в период раннего постнатального развития является недостаточно изученной проблемой. Изучение патогенеза воздействия пестицидов во время внутриутробного развития через организм матери на развитие и дифференцировку органов внутренней секреции потомства может дать возможность разработать новые методы ранней диагностики, лечения и предупреждения возможных негативных осложнений в дальнейшем развитие организма. Все вышесказанное подтолкнуло выбору цели нашего

исследования – изучение структурных и функциональных особенностей постнатального развития, дифференцировки и становления коры надпочечников при хроническом воздействии пестицидами нового поколения через организм матери.

Нами для достижения поставленной перед собой цели выбраны современные методы исследования, что дало возможность получить объективные данные о морфологии и функциональном состоянии изучаемого органа. Выбранные нами методы включают в себя световую и электронную микроскопию, метод морфометрического анализа, иммуногистохимический метод и метод определения концентрации гормонов гипофиза и коркового вещества надпочечников. Результаты исследования показали, что к началу постнатального развития гипофиз имеет небольшой размер, но достаточно сформирован. На третий день постнатального развития у контрольных животных, как и у экспериментальных четко выражены передняя, средняя и задняя доли гипофиза. В процессе постнатального развития наблюдалось постепенное увеличение размеров гипофиза в целом. Происходило увеличение количества как базофильных, так и оксифильных клеток и не было выявлено значительных различий между контрольной и экспериментальной группами животных. Относительно информативными были данные, которые были получены при определении уровня некоторых гормонов аденогипофиза которые играют роль в регуляции гипофизо-надпочечниковой системы.

Также, при обычной световой микроскопии невозможно было выявить значимых особенностей развития надпочечников у потомства при воздействии пестицидов.

Следующая фаза нашего исследования была посвящена анализу морфологических, морфометрических, иммуногистохимических и функциональных аспектов гипофизарно-адреналовой системы у потомства, подвергнутого воздействию пестицидов как внутриутробно, так и в раннем послеродовом периоде. Полученные данные демонстрируют, что у всех

изучаемых групп крыс на третий день постнатального развития происходит достаточное развитие и формирование надпочечников, окружённых тонкой прослойкой соединительнотканной капсулы. Кортиковое и мозговое вещества надпочечника четко различимы. Паренхима коркового вещества надпочечников характеризуется недостаточно организованной клубочковой, пучковой и сетчатыми зонами. Больше всего была развита клубочковая зона, близко располагающаяся к камбиальной области. Дифференциация сетчатой зоны происходила с определенными затруднениями. Процесс дальнейшего роста и формирования надпочечников проходил в единообразном режиме у всех исследованных нами групп животных. Процесс формирования выражался в увеличении общих размеров надпочечников, а также размеров пучковых и сетчатых зон. У экспериментальных крыс, подвергнутых воздействию пестицидов, процесс становления структурных зон коркового вещества надпочечников и дифференциация клеток зон происходили замедленным образом по сравнению с контрольной группой. На 14-й день различие между клубочковой зоной и остальными структурными областями надпочечника было отчетливым, в то же время и пучковая и сетчатая зоны коркового вещества не имели четких границ. Только лишь на 21-30 сутки постнатального развития у экспериментальных животных, подвергшихся воздействию пестицида, можно было различить все три, клубочковую, пучковую и сетчатую зоны коркового вещества надпочечников. В этот период развития электронно-микроскопический анализ структурных клеток пучковой зоны показал заметное замедление процесса дифференциации их. Наблюдалась выраженная ультраструктурная гетерогенность, которое свидетельствовало о наличии достоверных, значительных изменений в их структурно-функциональном состоянии. На препаратах нами были определены клетки с крупным ядром, содержащим ядрышко, а также клетки с уплотнёнными ядрами меньшего размера. Некоторые клетки содержали развитый комплекс Гольджи с хорошо развитыми цистернами и везикулами. Однако такие клетки встречались редко. У основного количества клеток в

цитоплазме наблюдали небольшое количество липидных включений и митохондрий небольших размеров, а также агранулярной эндоплазматической сети. У животных экспериментальной группы под воздействием пестицидов в клетках пучковой зоны надпочечников можно наблюдать распухшие митохондрии структурным нарушением крист и светлым матриксом. В цитоплазме этих клеток также можно наблюдать крупные светлые вакуоли, распределённые равномерно. Нужно отметить, что у этих экспериментальных животных можно увидеть железистые клетки с признаками деструкции органелл, приводящие к образованию аутофагасом.

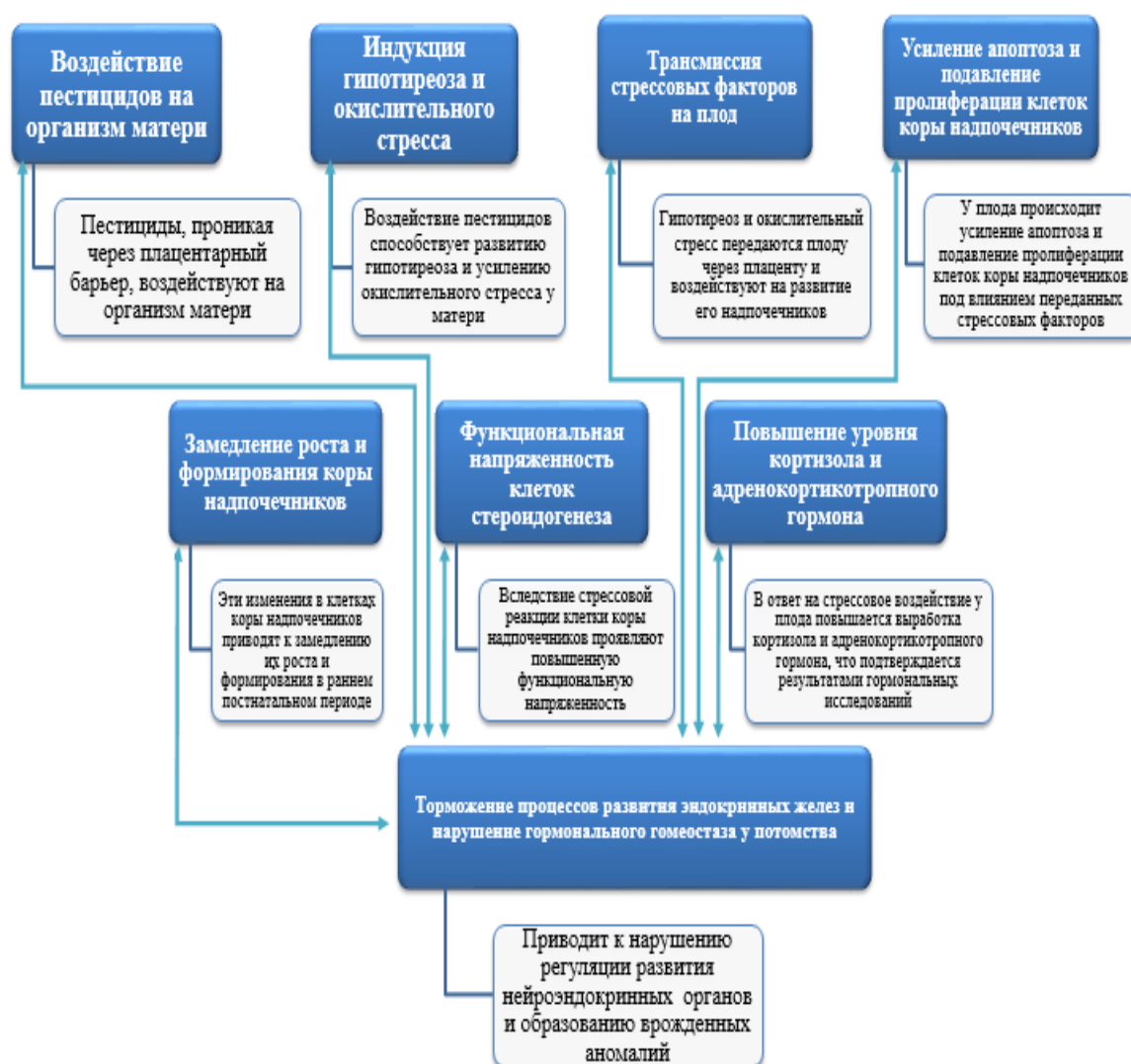
Представленные признаки отставания процесса дифференцировки клеток пучковой зоны, сопровождается с функциональной активностью как реакция на стрессовое воздействие пестицидов. Это предположение нашло подтверждение в результатах анализа гормонального профиля, который выявил повышение уровня кортизола как у самок-матерей, так и у их потомства. Увеличение уровня гормона кортизол можно объяснить как ответная адаптативная реакция на стрессовое воздействие пестицида. Этот ответный механизм связан с увеличением выделения адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофиза и повышением функциональной активности клеток коркового вещества надпочечников у потомства. Корковое вещество надпочечников показывает дисбаланс между пролиферацией и апоптозом, которое проявляется увеличением апоптоза при подавлении пролиферации клеток данной ткани.

Таким образом, результаты наших исследований эндокринной системы, в частности надпочечников потомства экспериментальных животных подвергнутых воздействию пестицидов внутриутробно и в раннем постнатальном периоде развития, показывают некоторые изменения, которые в основном связаны со стрессовым неблагоприятным воздействием пестицидов и реакцией на это. Эти изменения выражаются в замедлении процессов становления и роста морфофункциональных зон коркового вещества надпочечников, и в основном пучковой и сетчатой зон, а также

выявлением субмикроскопических структурных изменений в клетках пучковой зоны коркового вещества, которые указывают на увеличение функциональной нагрузки клеток, ответственных за синтез стероидов. Увеличение процесса апоптоза клеток при одновременном снижении уровня пролиферации клеток является тем ключевым механизмом, способствующим снижению темпа развития, роста и дифференцировки коркового вещества надпочечников. Мы считаем, что это явление объясняется наличием окислительного стресса, возникающее в результате неблагоприятного воздействия пестицидов и оказывает заметно существенное влияние на увеличение процесса апоптоза и подавлению пролиферации клеток коркового вещества надпочечников.

ПАТОГЕНЕЗ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ ЧЕРЕЗ ОРГАНИЗМ МАТЕРИ НА КОРУ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПОТОМСТВА ПРИ

ВНУТРИУТРОБНОМ И РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ



Нашими исследованиями установлены некоторые морфофункциональные механизмы нарушения развития, формирования и дифференцировки эндокринной системы у потомства при хроническом воздействии небольших доз пестицидов при внутриутробном и в раннем постнатальном периоде развития. Как видно на схеме, пестициды проникая в организм матери могут оказать неблагоприятное токсическое воздействие на формирование органов эндокринной системы плода и привести к дисфункции органа.

Это подчеркивает значимость дальнейших исследований в данной области, а также необходимость разработки мер профилактики и защиты от потенциальных негативных последствий воздействия пестицидов на здоровье

будущих поколений. Полученные эффекты воздействия пестицидов на эндокринную систему потомства приводят к нарушениям в ее развитии, что сопровождается активацией ответных стрессовых реакций у потомства. Этот процесс, может вызвать дисбаланс между процессами апоптоза и пролиферации, что может явиться причиной нарушения и снижения темпов роста и становления органов эндокринной системы, и гормонального дисбаланса у потомства.

Это нарушение гормонального баланса в свою очередь, может привести к непредсказуемым изменениям в процессах естественного постнатального роста, развития и формирования как органов и тканей, так и организма в целом.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. – Москва: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Вайнтрауба Б. Д. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике. – М., Медицина, 2003. – 496 с.
3. Галяутдинова Г.Г., Тремасов М.Я. О токсичности пиретроидов //Материалы Международной научно-практической конференции//Состояние и проблемы санитарии, гигиены и экологии в животноводстве. – Чебоксары, –2004. – С. 278-281.
4. Гриффина Дж., Охеда С. Физиология эндокринной системы //Лаборатория знаний. –2010. – С. 496.
5. Зокирова Н.Б. Токсикологическая характеристика инсектицида Титан //Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. – 2012. – №5. – С. 24-26.
6. Зокирова Н.Б. Токсичность и опасность нового инсектицида Вигор. //Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент. –2009.- №2.– С. 69-71.
7. Зокирова Н.Б. Эндокрин-разрушающий и иммунотоксический эффекты пестицидов в условиях их поступления через организм матери //Вестник Ошского государственного университета. – 2020. – №. 1-5. – С. 52-58.
8. Зокирова Н., Маливская Л. Постнатальное становление аденогипофиза потомства при воздействии пиретроидных пестицидов на организм матери //Экспериментальная медицина: сегодня и в будущем. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 43-44.
9. Искандаров Т.И. Пестицидларнинг узоқ келажакда аҳолининг репродуктив фаолиятига таъсири муаммолари ва инсон саломатлигини муҳофаза этиш чора – тадбирлари: научное издание //Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2008. - №1. – С. 65-67.

10. Йулдошев З.О. Циперметрин пестицидини газ-суюқлик хроматографияси усулида таҳлил қилиш //Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2005. – №1. – С. 18-19.
11. Камалов З.С. Иммунокоррекция функциональной активности естественных киллеров и продукции интерлейкинов при пестицидной интоксикации у мышей //Журн. теоретич. и клинич. мед. – Ташкент, 2003. - №4. – С. 21-25.
12. Магомедов М.Г. Влияние малых доз пестицидов на фоне дефицита йода и минеральных веществ в рационе на антиоксидантную способность жизненно важных органов в эксперименте //Вестник новых медицинских технологий. – Тула, 2007. - №3. – С. 24-26.
13. Махмудов К.А. Сравнительная оценка разных методов детоксикации при пестицидной интоксикации организма: научное издание //Токсикологический вестник. – М., 2004.-№2. – С. 9-12.
14. Сагатов Т.А. Аллоксанли диабет шароитида вояга етган оқ каламушларнинг йўғон ичак гемоциркулятор ўзанига «неорон» пестициднинг таъсири //Патология. –Т., 2006. - №1. – С. 29-31.
15. Сагатов Т.А. Влияние препарата Т-50 на морфологические характеристики тонкой кишки крыс при острой интоксикации пестицидами на фоне аллоксаноового диабета //Фармацевтический вестник. Узбекистана. – Ташкент, 2005. -№2. –С. 21-23.
16. Солиев К.К. Хронической миксинтоксикации пестицидами и показатели системы эритрон у крыс в эксперименте //Журнал теоретической и клинической медицины. – Т., 2006. -№5. –С. 179-180.
17. Ташходжаев П.И. Изучение отдаленных последствий воздействия пестицида «Заллек» на гонадотропическую функцию экспериментальных белых крыс //Узбекский биологический журнал – Ташкент, 2006. -№5. –С. 84-86.

18. Тен С.А. Морфологические изменения сосудов внутренних органов крысы при воздействии пестицидов: научное издание // Морфология. – СПб., 2006. - №4. – С. 123.
19. Тен С.А. Структурные изменения пищевода крысы при действии кинмикса // Морфология. – СПб., 2004. - №4. – С. 120-121.
20. Тешаев Ш.Ж. Реактивные изменения семенников крыс при воздействии которана и хлората магния: научное издание // Морфология. –СПб., 2004. - №4. – С. 121.
21. Турсунов Э.А. Цитофункциональные критерии оценки периодов адаптации гепатобилиарной системы на воздействия пестицидов // Журнал теоретической и клинической медицины. –Т., 2006. -№5. – С. 181.
22. Турсунов Э.А., Дустматов А.Т., Муротов О.У., Назаров Т.А. Цитофункциональные критерии оценки стадии адаптации гепатобилиарной системы при хронических воздействиях пестицидов: научное издание //Морфология. – СПб, 2006. № 3. – С. 126.
23. Тухтаев Н., Зокирова Н. Иммунотоксический и эндокрин-разрушающий эффекты пестицидов на потомство в условиях их поступления через организм матери //Журнал вестник врача. – 2018. – Т. 1. – №. 3. – С. 37-41.
24. Фузаилова Ш.Ш. Даргит акарициддан захарланган тажриба хайвонларидаги айрим курсаткичларнинг бузилиши: научное издание //Мед. журнал Узбекистана. – Т., 2005. - №2. – С. 137-138.
25. Хамракулова М.А. Клинические проявления у больных с хронической интоксикацией пестицидами, лечение путем коррекции метаболических нарушений//Теоретическая и клиническая медицина. – 2014. – № 1. – С. 67–70.
26. Хамракулова М.А. Особенности течения углеводно-энергетического обмена у лабораторных животных при воздействии пестицида Циперфос //Теоретическая и клиническая медицина – 2013. – № 6. – С. 66–68.
27. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. – СПб: Медицина, 2002.– С. 1-120.

28. Юкина Г.Ю., Неворотин А.И., Быков В.Л. Ультраструктурные и метаболические характеристики тироцитов при действии циклофосфана. //Морфология. – 2004. – Том 125, №1. – С. 66–71.
29. Яглова Н.В., Яглов В.В. Эндокринные дизрапторы — новое направление исследований в эндокринологии. //Вестн. Росс. Акад. Мед. Наук. – 2012.–№3. –С. 56-61.
30. Aghajani M.M. R. et al. The correlation of urine bisphenol A with semen parameters in men referred to infertility centers: a cross-sectional study //International Journal of Fertility & Sterility. – 2023. – Т. 17. – №. 4. – С. 292.
31. Alavanja MC, Sandler DP, Lynch CF, Knott C, Lubin JH, Tarone R, Thomas K, Dosemeci M, Barker J, Hoppin J.A. et al. Cancer incidence in the agricultural health study. //Scand. J. Work Environ. Health. –2005. –Vol.31. –P.39–45.
32. Altenburger R., Greco WR. Extrapolation concepts for dealing with multiple contamination in environmental risk assessment //Integr. Environ. Assess. Manage. –2009; –Vol.5. –P.62–68.
33. Alvarez, L., Hernandez, S., Martinez-de-Mena, R., Kolliker-Frers, R., Obregon, M.J., Kleiman de Pisarev, D.L. The role of type I and type II 50 deiodinases on hexachlorobenzene-induced alteration of the hormonal thyroid status. //Toxicology–2005. – Vol.207. – P. 349–362.
34. Andersen HR, Cook SJ, Waldbillig D. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity *in vitro*. //Toxicol. Appl. Pharmacol. –2002. –Vol.179. – P.1–12.
35. Andrews, M.H., Matthews, S.G. Regulation of glucocorticoid receptor mRNA and heat shock protein 70 mRNA in the developing sheep brain. //Brain. Res. – 2000. –Vol.878. –P. 174-182.
36. Ansari R. A. et al. Endocrine Disruptors: Genetic, Epigenetic, and Related Pathways //Impact of Engineered Nanomaterials in Genomics and Epigenomics. – 2023. – С. 41-82.
37. Antignac J.P. et al. Persistent organochlorine pesticides in periprostatic adipose tissue from men with prostate cancer: Ethno-geographic variations, association

with disease aggressiveness //Environmental Research. – 2023. – T. 216. – C. 114809

38. Auso, E., Lavado-Autric, R., Cuevas, E., Del Rey, F.E., Morreale, dE, Berbel, P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration //Endocrinology. – 2004.–Vol.145. – P.4037–4047.

39. Band P. R. et al. Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia farmers //The Prostate. – 2011. – T. 71. – №. 2. – C. 168-183.

40. Beard J. Australian rural health research collaboration. DDT and human health. //Sci. Total Environ. –2006. –Vol.355. – P.78–89.

41. Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. //Epidemiology. –2001. – Vol.12. – P.148–156.

42. Berbel P., Mestre J.L., Santamaria A., Palazon I., Franco A., Graells M., Gonzalez-Torga A., de Escobar G.M. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. //Thyroid. – 2009. –Vol.19. –P.511–519.

43. Bian Q., Xu L., Wang S., Xia Y., Tan L., Chen J., Song L., Chang, H., and Wang X. Study on the relation between occupational fenvalerate exposure and spermatozoa DNA damage of pesticide factory workers //Occup. Environ. Med., – 2004. –Vol.61, N 12. –P 999-1005.

44. Birkhoj M, Nellemann C, Jarfelt K, Jacobsen H, Andersen HR, Dalgaard M, Vinggaard AM. The combined antiandrogenic effects of five commonly used pesticides //Toxicol. Appl. Pharmacol. –2004. –Vol.201. –P.10–20.

45. Birnbaum LS, Fenton SE. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors // Environ. Health Perspect. – 2003. –Vol.111.–P.389–394.

46. Bishop CA, Brooks RJ, Carey JH, Norstrom PNRJ, Lean DRS. The case for a cause-effect linkage between environmental contamination and development in

- egg of the common snapping turtle (*chelydra serpentina*) from Ontario. Canada. //J. Toxicol. Environ. Health. – 1991. –Vol.33. –P.521–547.
47. Bloom M.S., Weiner J.M., Vena J.E., Beehler G.P. Exploring associations between serum levels of select organochlorines and thyroxine in a sample of New York state sportsmen. //Environ.Res. – 2003. –Vol.93. –P.52–66.
48. Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update.Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. //Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. –2009.–Vol.5. –P.385–391.
49. Boas M., Feldt-Rasmussen U., Skakkebaek N., Main K. Environmental chemicals and thyroid function. //J. Endocrinol. –2006. –Vol.154. –P.599-611.
50. Boedeker W. et al. The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: estimations based on a systematic review //BMC public health. – 2020. – T. 20. – C. 1-19.
51. Bonmatin JM, Giorio C, Girolami V, Goulson D, Kreutzweiser DP, Krupke C, Liess M, Long E, Marzaro M,Mitchell EA, Noome DA, Simon-Delso N, Tapparo A. Environmental fate and exposure; neonicotinoids and fipronil. //Environ Sci Pollut Res Int. –2015. –Vol.22, N 1. – P.35-67.
52. Bougnères P. et al. Exploring the risk of hypospadias in children born from mothers living close to a vineyard //Plos one. – 2021. – T. 16. – №. 4. – C. e0249800.
53. Briggs J. Green revolution. //Int Encycl Hum Geogr. – 2009. – P.634–638.
54. Bryan GW, Gibbs PE, Hummerstone LG, Burt GR. The decline of the gastropod *Nucella lapillus* around south-west England: Evidence for the effect of tributyltin from antifouling paints. //J. Mar. Biol. Assoc. UK. –1986. –Vol.66. – P.611–640.
55. Brureau L. et al. Organochlorine pesticide exposure and risk of prostate cancer development and progression: a systematic review //F1000Research. – 2021. – T. 10. – C. 262

56. Bukalasa J. S. et al. Associations of Residential Exposure to Pesticides and Cleaning Agents with Asthma and Related Symptoms: дис. – Utrecht University, 2023.
57. Calaf G. M. Breast carcinogenesis induced by organophosphorous pesticides //Advances in Pharmacology. – Academic Press, 2023. – Т. 96. – С. 71-117.
58. Cavalier H., Trasande L., Porta M. Exposures to pesticides and risk of cancer: evaluation of recent epidemiological evidence in humans and paths forward //International journal of cancer. – 2023. – Т. 152. – №. 5. – С. 879-912.
59. Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, Figà-Talamanca I. Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. //Reprod. Toxicol. –2006. –Vol.22. – P.8–12.
60. Carson R. Silent Spring. Houghton Mifflin; //Boston, MA, USA– 1962. –P.215
61. Cecchi A. et al. Residential proximity to pesticide applications in Argentine Patagonia: impact on pregnancy and newborn parameters //Environmental Science and Pollution Research. – 2021. – Т. 28. – №. 40. – С. 56565-56579.
62. Chinthapalli, K. Cortisol levels predict depression in teenage boys, study shows. //Br. Med. J. – 2014.–Vol.348.–P.1654.
63. Cocco P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. //Cad. Saúde Pública. –2002. –Vol.18. – P.379–402.
64. Cohn BA. Developmental and environmental origins of breast cancer: DDT as a case study. Reprod. Toxicol. –2011. –Vol.31. – P.302–311.
65. Cooper J, Dobson H. The benefits of pesticides to mankind and the environment. Crop Prot. –2007. Vol. 26. – P.1337–1348.
66. Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, Petersen JH, Jensen TK, Main KM. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism //Environ. Health Perspect. –2006. –Vol.114. – P.1133–1138.

67. da Silva J. C. et al. Occupational exposure to pesticides affects pivotal immunologic anti-tumor responses in breast cancer women from the intermediate risk of recurrence and death. //Cancers. – 2022. – T. 14. – №. 21. – C. 5199.
68. Den Besten C., Bennik M.H., Bruggeman I., Schielen P., Kuper F., Brouwer A., Koeman J.H., Vos J.G., van Bladeren, P.J. The role of oxidative metabolism in hexachlorobenzene-induced porphyria and thyroid hormone homeostasis: a comparison with pentachlorobenzene in a 13-week feeding study. //Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1993.– Vol.119. –P. 181–194.
69. Devillers J, Bro E, Millot F. Prediction of the endocrine disruption profile of pesticides. SAR QSAR. //Environ Res. –2015. –Vol.10. –P.831.
70. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J., Giudice L., Hauser, R., Prins G., Soto A., Zoeller R., Gore A. Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. //Endocr. Rev. –2009.–Vol.30, N4. –P.293-342.
71. Dinka D. D. Environmental xenobiotics and their adverse health impacts-a general review. //J Environ Poll Human Health. – 2018. – T. 6. – C. 77-88
72. [Drake A.J., Raubenheimer P.J., Kerrigan D., McInnes K.J., Seckl J.R., Walker B.R. Prenatal dexamethasone programs expression of genes in liver and adipose tissue and increased hepatic lipid accumulation but not obesity on a high-fat diet. //Endocrinology –2010. – Vol.151.–P.1581-1587.](#)
73. Du G., Shen O., Sun H., Fei J., Lu C., Song L., Xia Y., Wang S., Wang X. Assessing hormone receptor activities of pyrethroid insecticides and their metabolites in reporter gene assays. //Toxicol. Sci. –2010. –Vol. 116, N1. – P.58-66.
74. Elhalwagy ME, Abd-Alrahman SH, Nahas AA, Ziada RM, Mohamady AH. Hepatopancreatic intoxication of lambda cyhalothrin insecticide on albino rats. //Int J Clin Exp Med. –2015. – Vol.8, N 5.–P.7297-7305.
75. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Fenster L, Johnson C, Barr DB. In utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children. //Pediatrics. –2006. –Vol.118. – P.233–241.

76. Goldman L, Falk H, Landrigan PJ, Balk SJ, Reigart R, Etzel RA. Environmental pediatrics and its impact on government health policy. //Pediatrics. 2004. – Vol.113. – P.1146–1157.
77. Gragnoli C. Hypothesis of the neuroendocrine cortisol pathway gene role in the comorbidity of depression type 2 diabetes and metabolic syndrome. //Appl. Clin. Genet. – 2014. –Vol.7. –P. 43–53.
78. Hardell L, Bavel B, Lindström G, Eriksson M, Carlberg M. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. //Int. J. Androl. –2006. –Vol.29. – P.228–234.
79. Hellemans, K.G., Verma, P., Yoon, E., Yu, W.K., Young, A.H., Weinberg, J. Prenatal alcohol exposure and chronic mild stress differentially alter depressive- and anxiety-like behaviors in male and female offspring. //Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2010.–Vol.34. –P. 633–645.
80. Hinson JP, Raven PW. Effects of endocrine-disrupting chemicals on adrenal function. // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol. 20. N1. – P. 111-120.
81. Honein M.A., Rasmussen S.A., ReefhuisJ., Romitti P.A., Lammer E.J., Sun L., Correa A. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. //Epidemiology. –2007. – Vol. 18. –P. 226-233.
82. Hurley P.M. Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. //Environmental Health Perspectives. – 1998, – Vol. 106. –P.437-445.
83. Hurwitz L. et al. Pesticide exposure, genetic susceptibility, and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study //ISEE Conference Abstracts. – 2022. – T. 2022. – №. 1
84. Ibrahim I., Sillehu S. History of Exposure to Pesticides with Symptoms of Poisoning in Children in Agricultural Areas; Case-Control Study in West Seram Regency //National Journal of Community Medicine. – 2023. – T. 14. – №. 07. – C. 457-460.

85. Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. //N. Engl. J. Med. –1996. –Vol.335. – P. 783–789.
86. Kayser G. et al. Residential proximity to pesticide sprayed sites and sex and adrenal hormones in Ecuadorian adolescents //ISEE Conference Abstracts. – 2022. – T. 2022. – №. 1.
87. Kim HJ, Park YI, Dong MS. Effects of 2,4-D and DCP on the DHT-induced androgenic action in human prostate cancer cells. //Toxicol. Sci. – 2005.–Vol.88.– P. 52–59.
88. Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, Niiyama K, Kobayashi K. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by *in vitro* reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. //Environ. Health Perspect –2004. – Vol.112. – P. 524–531.
89. Kolpin DW, Thurman EM, Linhart SM. Finding minimal herbicide concentrations in ground water? Try looking for their degradates. //Sci. Total Environ. – 2000. –Vol.248. – P. 115–122.
90. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Birth defects among offspring of Norwegian farmers; – 1967–1991. //Epidemiology. – 1997. – Vol.8. – P. 537–544.
91. Kudo Y., Yamauchi K. In vitro and in vivo analysis of the thyroid disrupting activities of phenolic and phenol compounds in *Xenopus laevis*. //Toxicol. Sci. – 2005. – Vol.84. –P. 29–37.
92. Kucherenko S.V., Ovcharenko A.M., Pushenko S.L. Xenobiotics: a threat to the health of living organisms //E3S web of conferences. – EDP Sciences, 2021. – T. 285. – C. 03006.
93. Kunugi H., Hori H., Numakawa T., Ota M. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and depressive disorder: recent progress. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. – 2012.– Vol.32.–P.203–209.

94. Kuster E, Altenburger R. Suborganismic and organismic effects of aldicarb and its metabolite aldicarb-sulfoxide to the zebrafish embryo (*Danio rerio*) //Chemosphere. –2007. –Vol.68. – P. 751–760.
95. Larsen JC, Binderup ML, Dalgaard M, Dragsted LO, Hossaini A, Ladefoged O, Lam HR, Madsen C, Meyer O, Rasmussen ES, et al. Combined Actions and Interactions of Chemicals in Mixtures. //In: Larsen JC, editor. Danish Veterinary and Food Administration. Sborg, Denmark: –2003. – P.12.
96. Lavado-Autric R., Auso E., Garcia-Velasco J.V., Arufe M.C., Escobar dR, Berbel P, Morreale dE. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. //J. Clin. Invest. – 2003.–Vol.111. – P.1073–1082.
97. Lebaili, N., Saadi, L., Mosbah, R., Mechri, N. Exploration of the cytotoxic effects of an insecticide, lambda cyhalothrine, on sexual exocrine function in the white rat. //Commun. Agric. Appl. Biol. Sci. –2008. – Vol. 73, N4. – P.883-889.
98. Lee S, Martinez-Arguelles DB, Campioli E, Papadopoulos V. Fetal Exposure to Low Levels of the Plasticizer DEHP Predisposes the Adult Male Adrenal Gland to Endocrine Disruption.//Endocrinology – 2017.–Vol.158, N2. – P.304-318.
99. Leghait J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Camp M, Perdu E, Toutain PL, Viguié C. Fipronil-induced disruption of thyroid function in rats is mediated by increased total and free thyroxine clearances concomitantly to increased activity of hepatic enzymes. //Toxicology. –2009. – Vol.255. –P. 38–44.
100. Larsen JC, Binderup ML, Dalgaard M, Dragsted LO, Hossaini A, Ladefoged O, Lam HR, Madsen C, Meyer O, Rasmussen ES. Combined Actions and Interactions of Chemicals in Mixtures. In: Larsen JC, editor. Danish Veterinary and Food Administration; Denmark. //The Toxicological Effects of Exposure to Mixtures of Industrial and Environmental Chemicals. –2003. – P.12.
101. Leghait J., Gayrard V., Toutain P.L., Picard-Hagen N., Viguié C. Is the mechanisms of fipronil-induced thyroid disruption specific of the rat: Re-evaluation of fipronil thyroid toxicity in sheep //Toxicology Letters –2010, –Vol. 194.–P.51-57.

102. Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, Balaguer P, Rahmani R. Activation of alpha- and beta- estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. //Life Sci.–2006.– Vol.79, – P.1160–1169.
103. Lemaire G, Mnif W, Pascussi JM, Pillon A, Rabenoelina F, Fenet H, Gomez E, Casellas C, Nicolas JC, Cavailles V, et al. Identification of new human PXR ligands among pesticides using a stable reporter cell system. //Toxicol. Sci. –2006. – Vol.91. – P.501–509.
104. Liu, L., Liu, F., Kou, H., Zhang, B.J., Xu, D., Chen, B., Chen, L.B., Magdalou, J., Wang, H. Prenatal nicotine exposure induced a hypothalamic-pituitary-adrenal axis-associated neuroendocrine metabolic programmed alteration in intrauterine growth retardation offspring rats //Toxicol. Lett. –2012. – Vol.214. –P. 307-313.
105. Ma X. Crosstalk between nutrients and xenobiotic receptors //Current Drug Metabolism. – 2019. – T. 20. – №. 1. – C. 3-3
106. Malendowicz LK, Trejter M, Rebuffat P, Ziolkowska A, Nussdorfer GG, Majchrzak M. Effects of some endocrine disruptors on the secretory and proliferative activity of the regenerating rat adrenal cortex // Int J Mol Med. – 2006. – Vol. 18, N 1. – P. 197-200.
107. Manenschijn, L., Schaap, L., van Schoor, N.M., van der Pas, S., Peeters, G.M., Lips, P., Koper, J.W., van Rossum, E.F. High long-term cortisol levels, measured in scalp hair, are associated with a history of cardiovascular disease //J.Clin. Endocrinol. Metab. –2013.–Vol.98.–P.2078–2083.
108. Martinez-Arguelles DB, Papadopoulos V. Mechanisms mediating environmental chemical-induced endocrine disruption in the adrenal gland // Front Endocrinol (Lausanne). – 2015. – Vol. 6. – P. 29-30.
109. Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disrupting compounds and men's health // Maturitas. – 2010.– Vol.66. – P.236–241.
110. Mehri F. et al. Improving the Health Level of Farmers During the Use of Pesticides: Policy Brief //Avicenna Journal of Pharmaceutical Research. – 2022. – T. 3. – №. 1. – C. 55-56.

111. Meyer R. P. et al. Xenobiotics in the Limbic System—Affecting Brain's Network Function //Vitamins & Hormones. – 2010. – T. 82. – C. 87-106.
112. Moreira S. et al. Pesticides and male fertility: A dangerous crosstalk //Metabolites. – 2021. – T. 11. – №. 12. – C. 799.
113. Mnif W, Pillon A, Balaguer P, Bartegi A. Endocrine xenoestrogens disrupters, molecular mechanisms and detection methods. //Therapie. –2007. – Vol.62. –P.369–386.
114. Mnif W., Hassine A., Bouaziz A., Bartegi A., Thomas O., Roig B. Effect of endocrine disruptor pesticides: A Review. //Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2011, –Vol. 8, N 6. –P.2265-2303.
115. [Moisiadis V.G., Matthews S.G. Glucocorticoids and fetal programming part1: outcomes. //Nat. Rev. Endocrinol. –2014. – Vol.10.–P. 391-402.](#)
116. Nag P. K. et al. Pesticides and chemical toxicity—challenges in farming. //Human-centered agriculture: Ergonomics and human factors applied. – 2020. – C. 239-271.
117. Ndong JR, Blanchet P, Multigner L. Pesticides et cancer de la prostate: données épidémiologiques. //Bull. Cancer. – 2009. –Vol.96.–P.171–180.
118. Nilsson EE, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease susceptibility. //Transl Res. –2015. – Vol.165, N1. –P.12-7.
119. Ohi M. Reproductive adverse effects of fipronil in Wistar rats //Toxicology Letters. – 2004. – Vol. 146, N 2. – P.121-127.
120. Oummadi A. et al. The herbicides glyphosate and glufosinate and the cyanotoxin β -N-methylamino-L-alanine induce long-term motor disorders following postnatal exposure: the importance of prior asymptomatic maternal inflammatory sensitization. //Frontiers in Neuroscience. – 2023. – T. 17. – C. 1172693.
121. Palma P, Palma VL, Matos C, Fernandes RM, Bohn A, Soares AMVM, Barbosa IR. Effects of atrazine and endosulfan sulphate on the ecdysteroid system of *Daphnia magna*. //Chemosphere. –2009. –Vol.74. –P.676–681.

122. Palma P, Palma VL, Matos C, Fernandes RM, Bohn A, Soares AMVM, Barbosa IR. Assessment of the pesticide's atrazine; endosulfan sulphate and chlorpyrifos for juvenoid-related endocrine activity using *Daphnia magna*. //Chemosphere. 2009. –Vol.76. –P.335–340.
123. Parron T, Alarcon R, Requena MDM, Hernandez A. Increased breast cancer risk in women with environmental exposure to pesticides. //Toxicol. Lett. – 2010. – Vol.196. –P.180.
124. Pine M., Hiney J., Lee B., Dees W. The pyrethroid pesticide fenvalerate suppresses the afternoon rise of luteinizing hormone and delays puberty in female rats. //Environ. Health Perspect. –2008. –Vol.116, N 9. –P.1243-1247.
125. Pop, V.J., Brouwers, E.P., Vader, H.L., Vulsma, T., van Baar, A.L., de Vijlder, J.J. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. //Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2003.– Vol.59. –P. 282–288.
126. Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. //Endocr. Relat. Cancer. – 2008. –Vol.15. –P.649–656.
127. Przyrembel H, Heinrich-Hirsch B, Vieth B. Exposition to and health effects of residues in human milk. //Adv. Exp. Med. Biol. – 2000. –Vol.478. –P.307–325.
128. Purdom CE, Hardiman PA, Bye VJ, Eno NC, Tyler CR, Sumpter JP. Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. //Chem. Ecol. – 1994. –Vol.8. –P.275–285.
129. Rawlings, N.C., Cook, S.J., Waldbillig, D., 1998. Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2, 4-D, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. //J. Toxicol. Environ. Health A. –1998. –Vol.54. –P. 21–36.
130. Reffstrup TK, Larsen JC, Meyer O. Risk assessment of mixtures of pesticides. Current approaches and future strategies. //Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2010. –Vol.56. –P.174–192.
131. Ribas-Fito N, Cardo E, Sala M, Eulalia de Muga M, Mazon C, Verdu A, Kogevinas M, Grimalt JO, Sunyer J. Breastfeeding exposure to organochlorine

compounds and neurodevelopment in infants. //Pediatrics. – 2003. – Vol.111. – P.580–585.

132. Roeleveld N, Bretveld R. The impact of pesticides on male fertility. //Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2008. –Vol.20. –P.229–233.

133. Roques B. B., Lacroix M. Z., Puel S., Gayraud V., Picard-Hagen N., Jouanin I., Perdu E., Martin P. G., Viguié C. CYP450-Dependent Biotransformation of the Insecticide Fipronil into Fipronil Sulfone Can Mediate Fipronil-Induced Thyroid Disruption in Rats. //Toxicological Sciences. –2012. –Vol.127. – P.29-41.

134. Rozman K., Gorski J.R., Rozman P., Parkinson A. Reduced serum thyroid hormone levels in hexachlorobenzene-induced porphyria. //Toxicol. Lett. –1986.– Vol.30, – P. 71–78.

135. Rundle J.C., Forsyth B.N. The treatment and eradication of sheep lice and ked with cyhalothrin—a new synthetic pyrethroid. //J.Aust.Vet. –1984. –Vol.61, №12. –P.396-399.

136. Quintino-Ottonicar G. G. et al. Exposure to Dichlorvos pesticide alters the morphology of and lipid metabolism in the ventral prostate of rats //Frontiers in Toxicology. – 2023. – T. 5. – C. 1207612.

137. Sagiv S. K. et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and risk-taking behaviors in early adulthood //Environmental health. – 2022. – T. 21. – C. 1-10.

138. Salazar-Arredondo E, Solis-Herediaa M, Rojas-Garcia E, Hernandez-Ochoa I, Quintanilla-Vega B. Sperm chromatin alteration and DNA damage by methylparathion; chlorpyrifos and diazinon and their oxon metabolites in human spermatozoa //Reprod. Toxicol. – 2008. –Vol.25. – P. 455–460.

139. Saravanan, R., Revathi, K., Murthy, P. Lambda cyhalothrin induced alterations in *Clarias batrachus*.//J.Environ. Biol. –2009. –Vol.30, N2. –P.265-270.

140. Sanderson J.T. Disruptors of Androgen Action and Synthesis //Endocrine Disruption and Human Health. – Academic Press, 2015. – C. 75-90.

141. Sasikala S. et al. Predicting the relationship between pesticide genotoxicity and breast cancer risk in South Indian women in in vitro and in vivo experiments //Scientific Reports. – 2023. – T. 13. – №. 1. – C. 9712.
142. Schatzberg, A.F., Keller, J., Tennakoon, L., Lembke, A., Williams, G., Kraemer, F.B., Sarginson, J.E., Lazzeroni, L.C., Murphy, G.M. HPA axis genetic variation: cortisol and psychosis in major depression. //Mol. Psychiatry –2014.– Vol.19.– P. 220-222.
143. Schmutzler C., Hamann I., Hofmann P.J., Kovacs G., Stemmler L., Mentrup B. et al. Endocrine active compounds affect thyrotropin and thyroid hormone levels in serum as well as endpoints of thyroid hormone action in liver, heart and kidney. //Toxicology –2004. – Vol.205. – P. 95–102.
144. Scollon E.J., Carr J.A., Cobb G.P. The effect of flight, fasting and DDT onthyroidhormones and corticosterone in Gambel’s white-crowned sparrow, *Zonotrichia leucophrys gambelli*. //Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol. – 2004. – Vol.137. – P.179–189.
145. Settimi L, Masina A, Andrion A, Axelson O. Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. //Int. J. Cancer. –2003. –Vol.104. – P.458–461.
146. Sharma N., Yaduraju N. T., Rana S. S. Herbicides vis-a-vis other pesticides: An overview on use and potential hazards. //Indian Journal of Weed Science. – 2018. – T. 50. – №. 3. – C. 239-249.
147. Sharpe RRM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinisation. //Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006.–Vol.20. – P.91–110.
148. Shen L., Liu Z., Gong J., Zhang L., Wang L., Magdalou J., Chen L., Wang H. Prenatal ethanol exposure programs an increased susceptibility of non-alcoholic fatty liver disease in female adult offspring rats. //Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2014. –Vol. 274. –P. 263-273.

149. Simon-Delso N1, Amaral-Rogers V, Belzunces LP, Bonmatin JM et al. Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): trends, uses, mode of action and metabolites. //Environ Sci Pollut Res Int. –2015. –Vol.22, N1. –P.5-34.
150. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome, an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. //Hum. Reprod. –2001. –Vol.16, –P.972–978.
151. Srivastava, A., Peshin, S., Kaleekal, T., Gupta, S. An epidemiological study of poisoning cases reported to the National Poisons Information Centre. // All India Institute of Medical Sciences, New Delhi. Hum. Exp.Toxicol. – 2005.–Vol.24, N 6.–P.279-285.
152. Sugiyama S, Shimada N, Miyoshi H, Yamauchi K. Detection of thyroid systemdisrupting chemicals using *in vitro* and in vivo screening assays in *Xenopus laevis*. //Toxicol. Sci. – 2005. –Vol.88. –P.367–374.
153. E. M. et al. Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven //Environment international. – 2020. – T. 134. – C. 105185.
154. Tabb MM, Blumberg B. New modes of action for endocrine-disrupting chemicals. //Mol. Endocrinol. – 2006.–Vol.20. –P.475–482.
155. Tu W, Xu C, Lu B, Lin C, Wu Y, Liu W. Acute exposure to synthetic pyrethroids causes bioconcentration and disruption of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in zebrafish embryos. //Sci Total Environ. –2016. –Vol.542. –P.876-885.
156. Tukhtaev K.R., Tulemetov S.Kh., Zokirova N.B., Tukhtaev N.K., Tillabaev M.R., Amirullaev O.K., Otajonova A.N., Yarieva O.O. Prolonged exposure of low doses of Fipronil causes oxidative stress in pregnant rats and their offspring. //The Internet Journal of Toxicology. –2013. – Vol.10, № 1. – P.14550. <http://ispub.com/2013.14550>.
157. Tukhtaev K.R., Zokirova N.B., Tulemetov S.Kh., Tukhtaev N.K. Effect of prolonged exposure of low doses of lambda-cyhalothrin on the thyroid of the pregnant rats and their offspring. //Medical and Health Science Journal. –Praha.

2012, –Vol.13, № 2. – P.86-92.

158. Tukhtaev K.R., Zokirova N.B., Tulemetov S.Kh., Tukhtaev N.K., Tillabaev M.R., Amirullaev O.K., Otajonova A.N., Yarieva O.O. Effect of prolonged exposure of low doses of Fipronil on thyroid function of pregnant rats their offspring. //The Internet Journal of Toxicology. –2013. – Vol.10, № 1. –P.14549. <http://ispub.com/2013.14549>.

159. Tukhtaev K.R., Tulemetov S.Kh., Zokirova N.B., Tukhtaev N.K. Effect of long term exposure of low doses of lambda-cyhalothrin on the level of lipid peroxidation and antioxidant enzymes of the pregnant rats and their offspring. //Medical and Health Science Journal. – Praha. 2012. –Vol.13, № 2. –P. 93-98.

160. Tyler CR, Jobling S, Sumpter JP. Endocrine disruption in wildlife, a critical review of the evidence. //Crit. Rev. Toxicol. –1998.–Vol.28.–P.319–361.

161. Valsamakis, G., Kanaka-Gantenbein, C., Malamitsi-Puchner, A., Mastorakos, G. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. //Ann. N. Y. Acad. Sci. –2006. –Vol. 1092. – P. 138-147.

162. Van Raaij, J.A., Kaptein, E., Visser, T.J., Van den Berg, K.J. Increased glucuronidation of thyroid hormone in hexachlorobenzene-treated rats //Biochem. Pharmacol. –1993. –Vol.45. – P.627–631.

163. Vinggaard AM, Hnida C, Breinholt V, Larsen JC. Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity *in vitro*. //Toxicol. In Vitro. – 2000. –Vol.14. –P.227–234.

164. Vos JG, Dybing E, Greim HA, Ladefoged O, Lambré C, Tarazona JV, Brandt I, Vethaak AD. Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife; with special reference to the European situation. //Crit. Rev. Toxicol. – 2000. –Vol.30. –P.71–133.

165. Waffarn, F., Davis, E.P. Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of the fetus and newborn: experimental findings and clinical considerations. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. –Vol. 207. – P. 446-454.

166. Waliszewski S, Aguirre AA, Infanzón RM, Siliceo J. Carry-over of persistent organochlorine pesticides through placenta to fetus. *Salud. // Publica Mex.* –2000. –Vol.42, –P.384–390.
167. Wang H., Ping J., Peng R.X., Yue J., Xia X.Y., Li Q.X., Kong R., Hong J.Y. Changes of multiple biotransformation phase I and phase II enzyme activities in human fetal adrenals during fetal development // *Acta. Pharmacol. Sin.* –2008. – Vol. 29. –P. 231-238.
168. [Wang L., Shen L., Ping J., Zhang L., Liu Z., Wu Y., Liu Y., Huang H., Chen, L., Wang, H. Intrauterine metabolic programming alteration increased susceptibility to non-alcoholic adult fatty liver disease in prenatal caffeine-exposed rat offspring // *Toxicol. Lett.* –2014.– Vol.224. –P. 311-318.](#)
169. Wang H. et al. Prenatal and early postnatal exposure to ambient particulate matter and early childhood neurodevelopment: A birth cohort study // *Environmental Research.* – 2022. – T. 210. – C. 112946.
170. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. // *Environ. Health Perspect.* –1998.– Vol.106. – P.793–796.
171. Welch B. M. Prenatal and Early-life Metals Exposure and Immune Function in Children. – 2019.
172. Wilson VS, Lambright CR, Furr JR, Howdeshell KL, Gray LE., Jr The Herbicide Linuron Reduces Testosterone Production from the Fetal Rat Testis During Both In Utero and *In Vitro* Exposures. // *Toxicol. Lett.* –2009.– Vol.186, – P.73–77.
173. Xiang H, Nuckols JR, Stallones L. A geographic information assessment of birth weight and crop production patterns around mother's residence. // *Environ. Res. A.* –2000.– Vol.82, – P.160–167.
174. [Xu D., Chen M., Pan X.L., Xia L.P., Wang H. Dexamethasone induces fetal developmental toxicity through affecting the placental glucocorticoid barrier and depressing fetal adrenal function. *Environ // Toxicol. Pharmacol.* 2011. – Vol. 32. –P.356-363.](#)

175. [Xu D., Liang G., Yan Y.E., He W.W., Liu Y.S., Chen L.B., Magdalou J., Wang H. Nicotine-induced over-exposure to maternal glucocorticoid and activated glucocorticoid metabolism causes hypothalamic-pituitary-adrenal axis-associated neuroendocrine metabolic alterations in fetal rats. //Toxicol. Lett.–2012. – Vol.209.–P.282-290.](#)
176. Yamauchi, K., Ishihara, A., Fukazawa, H., Terao, Y. Competitive interactions of chlorinated phenol compounds with 3,30,5-triiodothyronine binding to transthyretin: detection of possible thyroid-disrupting chemicals in environmental waste water //Toxicol. Appl. Pharmacol. –2003. – Vol.2187. –P. 110–117.
177. Yang O, Kim HL, Weon JI, Seo YR. Endocrine-disrupting Chemicals: Review of Toxicological Mechanisms Using Molecular Pathway Analysis. //J Cancer Prev. –2015. –Vol.20, N1. – P. 12-24.
178. Yousef M.I. Vitamin E modulates reproductive toxicity of pyrethroid lambda-cyhalothrin in male rabbits. //Food Chem. Toxicol. – 2010.–Vol.48. – P. 1152-1159.
179. Zetler G. The peptidiergic neuron — a working hypothesis. //Biochem. Pharmacol. – 1978. – Vol.25. – P.1817-1818.
180. Zhang J, Zhang J, Liu R, Gan JI, Liu J, Liu W. Endocrine-Disrupting Effects of Pesticides through Interference with Human Glucocorticoid Receptor. //Environ Sci Technol. – 2016. – Vol.50, N1. –P.–435-43.
181. Zhao, M., Zhang, Y., Liu, W., Xu, C., Wang, L., Gan, J. Estrogenic activity of lambda-cyhalothrin in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. //Environ. Toxicol. Chem. –2008. –Vol. 27.– P. 1194-1200.
182. [Zhou S., Rosenthal D.G., Sherman S., Zelikoff J., Gordon T., Weitzman M. Physical, Behavioral, and Cognitive Effects of Prenatal Tobacco and Postnatal. //Second hand Smoke Exposure. Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care – 2014–Vol.44. –P.219-241.](#)

183. Ziolkowska A, Belloni AS, Nussdorfer GG, Nowak M, Malendowicz LK. Endocrine disruptors and rat adrenocortical function: studies on freshly dispersed and cultured cells. //Int J Mol Med. – 2006. – Vol. 18, N 6. – P. 1165-1168.
184. Zoeller TR. Environmental chemicals targeting thyroid. //Hormones (Athens). –2010. –Vol. 9, N1. –P.28-40.