

УДК 636:612.44:577.121.2

DOI: 10.55934/2587-8824-2022-29-3-343-348

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖИВОТНЫХ ПРИ ОДНОКРАТНОМ  
И ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АЦЕТАМИПРИДА****Л. К. Герунова, М. Н. Гонохова, В. И. Герунов, В. В. Шитиков, А. А. Онищук**

Препараты, нарушающие гормональную регуляцию гомеостаза, представляют опасность для животных. Целью работы была оценка риска тиреотоксического действия неоникотиноидного инсектицида ацетамиприда и его роли в нарушении регуляции гомеостаза при однократном воздействии и длительном введении в организм животных. В эксперименте использовали пять групп беспородных белых крыс (самцов) в возрасте 4 месяцев с массой тела  $260,0 \pm 10,0$  г. Первая группа была контрольной, вторая получала  $1/2 LD_{50}$  однократно, третья, четвертая, пятая группы – по  $1/100 LD_{50}$  в течение 30, 60 и 90 суток соответственно. При острой интоксикации отмечали повышение уровня амилазы панкреатической на 30,03 %, щелочной фосфатазы – в 1,9 раза, а также креатинкиназы – в 3 раза на фоне снижения уровня Т4 на 36,67 % относительно контрольных значений. Хроническая интоксикация животных в течение 30 суток приводила к повышению уровня амилазы панкреатической (на 21,28 %), щелочной фосфатазы (в 2 раза) и креатинкиназы (на 81,60 %) на фоне повышения уровня Т4 в 2,5 раза. Отмеченная закономерность в изменении биохимических показателей сохранялась и спустя 60 суток после начала опыта. Через три месяца регистрировали статистически значимое повышение уровня глюкозы на 15,77 % по сравнению с контролем, что может быть связано с угнетением продукции инсулина. Уровень Т4 в этот период снизился на 41,97 %, а также отмечалось снижение уровней щелочной фосфатазы и креатинкиназы. Результаты исследования указывают на нарушение метаболического статуса при изменении функциональной активности щитовидной железы.

*Ключевые слова:* неоникотиноиды, ацетамиприд, острая интоксикация, хроническая интоксикация, щитовидная железа, метаболический статус.

Продовольственное обеспечение населения является одной из главных задач государства [1, 2], в решении которой немаловажную роль играет увеличение производства продукции животноводства [3, 4]. Однако заболеваемость и гибель животных от внутренних незаразных болезней наносят большой экономический ущерб животноводческим предприятиям [5, 6]. Заболевания желудочно-кишечного тракта в нозологическом профиле нередко достигают 45–50 % и более, при этом смертность молодняка от них составляет иногда 40–60 % [7, 8]. У заболевших животных снижается резистентность организма, ухудшается экстерьер, нарушаются двигательная, секреторная, всасывательная и барьерная

функции пищеварительной системы. На фоне этого нарастают процессы интоксикации и расстройства обмена веществ. При анализе причин возникновения патологии желудочно-кишечного тракта особое внимание обращают на вирусные и бактериальные инфекции, гельминтозы, нарушение технологии содержания и кормления животных [9–11]. Факторы, влияющие на функциональное состояние эндокринной системы, рассматриваются в редких случаях, хотя именно гормоны являются регуляторами анаболических и катаболических процессов в организме. Так, тиреоидные гормоны, синтезируемые щитовидной железой, контролируют большинство функций организма, в том

числе скорость обмена веществ и уровень энергии [12, 13]. Они повышают аппетит, улучшают секрецию пищеварительных соков, стимулируют моторику желудочно-кишечного тракта. Поэтому любое отклонение уровня гормонов щитовидной железы от нормы может вызвать нарушение работы пищеварительной системы. При гипотиреозе происходит замедление опорожнения желудка и прохождения содержимого по кишечнику, а также снижается амплитуда сокращений толстой кишки. На фоне этого у животных нарушается экскреторная функция кишечника, что способствует развитию эндотоксикации. Избыток гормонов щитовидной железы, наоборот, вызывает усиление моторики желудочно-кишечного тракта, диарею и, как следствие, резкую потерю массы тела [14, 15].

В качестве тиреотоксикантов могут выступать пестициды разных химических групп, антигельминтные и антимикробные препараты, широко используемые в сельскохозяйственном производстве и воздействующие на организм животных при однократных, периодических и длительных контактах [16–19]. Неоникотиноиды представляют собой класс инсектицидов нового поколения [20, 21]. В настоящее время они продаются более чем в 120 странах и являются одними из самых эффективных средств борьбы с насекомыми в животноводстве и растениеводстве [22].

В связи с этим была поставлена **цель**: установить степень риска тиреотоксического действия неоникотиноидного инсектицида ацетамиприда и нарушения гомеостатической регуляции при его однократном и длительном воздействии на организм животных.

#### Материал и методы исследования

Исследование проводили в лаборатории кафедры анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО Омский ГАУ.

Для изучения действия ацетамиприда на биохимические показатели сыворотки крови использовали беспородных белых крыс (самцов) в возрасте 4 месяцев с начальной массой тела  $260 \pm 10$  г. По принципу аналогов было сформировано 5 групп по 5 особей в каждой. Первая группа контакту с ацетамипридом не подвергалась (контроль). Вторая группа получала ацетамиприд в дозе  $1/2$  ЛД<sub>50</sub> (208 мг/кг массы тела) однократно. Животные третьей, четвертой и пятой групп получали ацетамиприд

прид в дозе  $1/100$  ЛД<sub>50</sub> (4,2 мг/кг массы тела) ежедневно в течение 30 (3-я группа), 60 (4-я группа) и 90 (5-я группа) дней.

Животные содержались в стандартных условиях вивария на сбалансированном по питательным веществам рационе со свободным доступом к воде и корму. Ежедневно за крысами вели наблюдение.

По окончании отдельных этапов эксперимента у всех животных брали кровь для определения амилазы панкреатической, глюкозы, щелочной фосфатазы, креатинкиназы и тироксина (Т4 свободного, тетраодтиронина). Отбор проб крови осуществляли из яремной вены через 3 суток при острой интоксикации, а также через 30, 60 и 90 суток после начала эксперимента по изучению хронической токсичности ацетамиприда. Эвтаназию проводили в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (2009).

Биохимические показатели определяли на анализаторе *HOSPITEX DIAGNOSTICS*, уровень гормона Т4 – на фотометре *Immunochem 2100*.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы *Statistica StatSoft, Inc.* (2011). Достоверность различий оценивали с использованием параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

#### Результаты и обсуждение

При проведении эксперимента ежедневно проводили наблюдение за животными. При острой интоксикации крысы находились в угнетенном состоянии в течение часа после введения препарата. У них отмечали тахипноэ, болезненность брюшной стенки. Регистрировали учащение акта дефекации и размягчение каловых болюсов. При хронической интоксикации животные были малоактивны и сонливы. Аппетит был умеренным на протяжении первых двух месяцев, однако к концу эксперимента наблюдали все чаще отказ от корма. При длительном воздействии ацетамиприда регистрировали появление алопеций и кожный зуд у животных. Результаты биохимического исследования крови представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у экспериментальных животных через 3 суток после острой интоксикации отмечалось статистически значимое повышение уровня панкреатической ами-



лазы на 30,03%, а при хронической интоксикации через 2 месяца – на 66,80% по сравнению с контролем, что может указывать на нарушение функции поджелудочной железы. Поджелудочная железа – ключевой орган, связанный с адаптацией. Установлено, что полиорганная недостаточность часто сопряжена с поражением именно этого органа, который, в свою очередь, находится под регулирующим влиянием тиреоидных гормонов [23, 24].

Статистически значимое повышение уровня глюкозы на 15,77% по сравнению с контролем отмечалось только при хронической интоксикации через 90 суток после начала эксперимента. Это может быть обусловлено отеком поджелудочной железы и ингибирующим влиянием трипсина на продукцию инсулина. Гипергликемия может быть признаком хронического панкреатита. Избыток глюкозы на фоне недостатка Т4 особенно опасен для всех органов и систем. Превращение тетраодтиронина (Т4, тироксина) в Т3 происходит в кишечнике. Трийодтиронин (Т3) – самый активный и биодоступный гормон, который стимулирует всасывание глюкозы в кишечнике, регулирует уровень инсулина. Снижение активности Т3 ведет к утилизации глюкозы в жировые отложения [25, 26]. Результаты исследования свидетельствуют о том, что хроническая интоксикация животных ацетамипридом вызывает угнетение функции щитовидной железы, так как через 3 месяца уровень Т4 снизился на 41,97%. При этом неизбежно нарушение синтеза Т3. На фоне ги-

потиреоза возможно уменьшение выработки инсулина поджелудочной железой, о чем свидетельствует повышение уровня глюкозы в крови. Снижение уровня Т3 также может быть связано с замедлением моторики желудочно-кишечного тракта при гипотиреозе [27], что ведет к усиленному размножению микрофлоры, липополисахаридами которой разрушают активную форму гормона щитовидной железы [28]. Кроме того, избыточный бактериальный рост повышает проницаемость кишечника, нарушая его барьерную функцию [29–31]. При острой интоксикации уровень Т4 также снизился на 36,67% относительно контроля.

Повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови в 1,9 раза по сравнению с контрольным показателем отмечали при острой интоксикации и в 2 раза – через месяц после хронической интоксикации. Это указывает на вовлечение в патологический процесс печени и желчевыводящих путей. По данным *E. Yorke*, повышение уровня щелочной фосфатазы отмечается примерно в 64% случаев тиреотоксикоза [32]. При хронической интоксикации через 60 суток наблюдали снижение активности щелочной фосфатазы на фоне начавшегося снижения уровня Т4 относительно предыдущего показателя, а на 90-е сутки при дальнейшем снижении показателя щелочной фосфатазы уровень тироксина резко снизился.

Повышение концентрации креатинкиназы в три раза при острой интоксикации, очевидно, связано с угнетением гормональной активности

Таблица 1 – Биохимические показатели сыворотки крови у крыс при интоксикации ацетамипридом,  $n = 5$  ( $M \pm \sigma$ )

Группы	Амилаза панкреатическая, Ед./л	Глюкоза, ммоль/л	Щелочная фосфатаза, Ед./л	Креатинкиназа, Ед./л	Т4, пмоль/л
Контроль	831,14±123,02	4,82±0,22	334,68±85,02	749,22±122,73	24,54±1,17
Острая интоксикация (через 3 суток)	1080,72±45,66 $p = 0,002$	4,68±0,08 $p = 0,233$	633,24±15,60 $p = 0,00005$	2274,7±185,02 $p = 0,0000003$	15,54±0,52 $p = 0,0000002$
Хроническая интоксикация: через 30 суток	1008,04±179,18 $p = 0,106$	4,62±0,50 $p = 0,440$	673,12±100,17 $p = 0,0004$	1360,6±78,32 $p = 0,00001$	61,28±11,82 $p = 0,0001$
через 60 суток	1386,36±352,37 $p = 0,010$	4,68±0,69 $p = 0,681$	145,72±25,90 $p = 0,0014$	1510,96±92,30 $p = 0,000003$	52,94±6,99 $p = 0,00001$
через 90 суток	962,2±135,15 $p = 0,147$	5,58±0,13 $p = 0,0001$	130,18±24,50 $p = 0,0008$	706,16±190,20 $p = 0,6817$	14,24±1,97 $p = 0,000008$

Примечание:  $\sigma$  – стандартное отклонение;  $p$  – достоверность различий относительно контроля.

щитовидной железы, о чем свидетельствует снижение уровня Т4 на 36,67% относительно контроля. Однако при длительном воздействии малых доз ацетамиприда в течение двух месяцев отмечается повышенный уровень Т4 на фоне практически двухкратного увеличения креатинкиназы. Через три месяца после начала опыта отмечается резкое снижение обоих показателей, что свидетельствует о срыве адаптационных возможностей.

### Выводы

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что неоникотиноиды, широко используемые в сельском хозяйстве, могут выступать в роли тиреотоксикантов и вызывать нарушение работы щитовидной железы. Высокие однократные дозы и длительное (более 3 месяцев) воздействие низких доз приводят к гипофункции щитовидной железы, в то время как низкодозовое воздействие ацетамиприда в течение 1 и 2 месяцев вызывает гиперпродукцию тиреоидных гормонов. Полученные данные необходимо учитывать в диагностике внутренних незаразных болезней, в том числе заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также при разработке лечебно-профилактических мероприятий в условиях промышленного животноводства.

### Список литературы

1. Колесняк А. А. Продовольственное обеспечение как составляющая экономической и национальной безопасности государства // Вестник КрасГАУ. 2013. № 9. С. 44–47.
2. Уматова Е. С. Политика импортозамещения в условиях продовольственного эмбарго // Аграрный вестник Урала. 2016. № 8 (150). С. 112–118.
3. Хайруллина О. И. Стратегия государственной поддержки животноводства в Пермском крае // Аграрный вестник Урала. 2012. № 6 (98). С. 112–116.
4. Сорокин В. С. Развитие рынка продукции животноводства в системе обеспечения продовольственной безопасности России // Агроинженерия. 2020. № 2 (96). С. 40–45.
5. Жданова И. Н. Анализ распространения желудочно-кишечных и респираторных заболеваний крупного рогатого скота с незаразной этиологией в Пермском крае // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. 2019. № 4. С. 63–68.
6. Livestock policy for sustainable development / Z. Mehrabi [et al.] // Nat Food. 2020. P. 160–165. DOI: 10.1038/s43016-020-0042-9.
7. Incidence of bovine gastrointestinal obstruction in a Teaching Veterinary Hospital of Tamilnadu / S. Dharmaceelan [et al.] // India. Int. J. Vet. 2012. № 1 (3). P. 112–114.
8. Digestive diseases of cattle diagnosed at the “Clínica de Bovinos de Garanhuns”-UFRPE: retrospective study and influence of seasonality / G. S. L. Soares [et al.] // Pesquisa Veterinária Brasileira. 2021. № 41. P. e06800.
9. Ришко О. А. Исследование эффективности применения кормовых добавок «Гастровет» и «Гидроактив» при диспепсии у новорожденных телят в условиях хозяйства // Международный вестник ветеринарии. 2014. № 1. С. 20–25.
10. Тухфатова Р. Ф. Повышение продуктивности и сохранности телят // Международный вестник ветеринарии. 2014. № 1. С. 16–20.
11. Вирусы – возбудители распространенных и эмерджентных желудочно-кишечных инфекций крупного рогатого скота (обзор) / К. П. Юров [и др.] // Ветеринария и кормление. 2021. № 2. С. 55–58. DOI: 10.30917/АГТ-VK-1814-9588-2021-2-15.
12. Helmreich D. L., Tylee D. Thyroid hormone regulation by stress and behavioral differences in adult male rats // Horm Behav. 2011. № 60 (3). P. 284–91. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2011.06.003.
13. Артыкбаева Г. М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. 2016. № 2. С. 46–52.
14. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera / R. Daher, T. Yazbeck, J. B. Jaoude, B. Abboud // World J Gastroenterol. 2009. № 15 (23). P. 2834–8. DOI: 10.3748/wjg.15.2834.
15. Thyroid hormone activated upper gastrointestinal motility without mediating gastrointestinal hormones in conscious dogs / N. Nakazawa [et al.] // Sci Rep. 2021. № 11 (1). P. 9975. DOI: 10.1038/s41598-021-89378-y.
16. Atessahin A., Karahan I., Pirincci I. Effects of therapeutic and toxic doses of levamisole on thyroid hormones and some biochemical parameters in sheep // Cell Biochem Funct. 2004. № 22 (5). P. 281–6. DOI: 10.1002/cbf.1101.
17. Pollock A. J., Seibert T., Allen D. B. Severe and Persistent Thyroid Dysfunction Associated with Tetracycline-Antibiotic Treatment in



Youth // J Pediatr. 2016. № 173. P. 232-4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.03.034.

18. Pesticides as endocrine disruptors and neurotoxicants / L. K. Gerunova [et al.] // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. Krasnoyarsk Science and Technology City Hall of the Russian Union of Scientific and Engineering Associations. 2019. P. 52049.

19. Exposure to deltamethrin in adolescent mice induced thyroid dysfunction and behavioral disorders / J. Zhang [et al.] // Chemosphere. 2020. № 241. P. 125118. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.125118.

20. Судебно-ветеринарная экспертиза при отравлении животных Конфидором экстра / Т. В. Бойко [и др.] // Вестник КрасГАУ. 2016. № 1 (112). С. 149–156.

21. Захаренко В. А. Пестициды в интегрированном управлении фитосанитарными рисками чрезвычайных ситуаций, вызываемых особо опасными вредителями в агроэкосистемах // Агрохимия. 2016. № 4. С. 25–36.

22. Role of neonicotinoids in insect pest management: A review / A. A. Kundoo [et al.] // Journal of entomology and zoology studies. 2018. № 6. P. 333–339.

23. Role of pancreatic enzymes in the development of multiple organ failure after shock / J. Darren [et al.] // Journal of Organ Dysfunction. 2008. № 4 (3). P. 161–167. DOI: 10.1080/17471060801925288.

24. Функция поджелудочной железы в структуре адаптации у больных гипотиреозом / О. В. Барышникова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 4. Режим

доступа : <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6558> (дата обращения: 27.07.2022).

25. Serrano-Nascimento C., Klip A., Nunes M. T. Triiodothyronine acutely stimulates glucose transport into L6 muscle cells without increasing surface GLUT4, GLUT1, or GLUT3 // Thyroid. 2012. № 22 (7). P. 747-54. DOI: 10.1089/thy.2011.0422.

26. Mullur R., Liu Y. Y., Brent G. A. Thyroid hormone regulation of metabolism // Physiol Rev. 2014. № 94 (2). P. 355-82. DOI: 10.1152/physrev.00030.2013.

27. Does hypothyroidism affect gastrointestinal motility? / O. Yaylali [et al.] // Gastroenterol Res Pract. 2009. P. 529802. DOI: 10.1155/2009/529802.

28. Klein J. R. The immune system as a regulator of thyroid hormone activity // Exp Biol Med (Maywood). 2006. № 231 (3). P. 229-36. DOI: 10.1177/153537020623100301.

29. Lerner A., Jeremias P., Matthias T. Gut-thyroid axis and celiac disease // Endocr Connect. 2017. № 6 (4). P. R52–R58. DOI: 10.1530/EC-17-0021.

30. Fröhlich E., Wahl R. Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease // Trends Endocrinol Metab. 2019. № 30 (8). P. 479–490. DOI: 10.1016/j.tem.2019.05.008.

31. Microbiome Metabolites and Thyroid Dysfunction / P. Bargiel [et al.] // J Clin Med. 2021. № 10 (16). P. 3609. DOI: 10.3390/jcm10163609.

32. Yorke E. Hyperthyroidism and Liver Dysfunction: A Review of a Common Comorbidity // Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2022. № 15. P. 11795514221074672. DOI: 10.1177/11795514221074672.

---

**Герунова Людмила Карповна**, д-р ветеринар. наук, профессор, кафедра диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства, ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П. А. Столыпина».

E-mail: lk.gerunova@omgau.org.

**Гонихова Марина Николаевна**, канд. ветеринар. наук, доцент, кафедра анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П. А. Столыпина».

E-mail: mn.gonokhova@omgau.org.

**Герунов Владимир Иванович**, д-р ветеринар. наук, профессор, кафедра анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П. А. Столыпина».

E-mail: vi.gerunov@omgau.org.

**Шитиков Виталий Вячеславович**, канд. ветеринар. наук, кафедра диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства, ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П. А. Столыпина».

E-mail: vv.shitikov@omgau.org.

**Онищук Алисия Алексеевна**, аспирант, ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П. А. Столыпина».

E-mail: aa.onischuk36.06.01@omgau.org.

\* \* \*