

© Коллектив авторов, 2015
УДК 611.441

В.С.Полякова¹, Е.А.Сизова^{2,4}, С.А.Мирошников^{3,6}, С.В.Нотова⁵, С.М.Завалева²

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВВЕДЕНИИ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ

¹ Кафедра патологической анатомии (зав. — проф. В.С.Полякова), Оренбургский государственный медицинский университет; ² кафедра общей биологии (зав. — проф. А.М.Русанов), Оренбургский государственный университет; ³ лаборатория минерального питания (зав. — проф. С.А.Мирошников); ⁴ лаборатория «Агроэкология техногенных наноматериалов» (руков. — канд. биол. наук Е.А.Сизова), Всероссийский научно-исследовательский институт мясного скотоводства, г. Оренбург; ⁵ кафедра биохимии и молекулярной биологии (зав. — Е.С.Барышева), Оренбургский государственный университет; ⁶ Институт биоэлементологии (дир. — проф. А.В.Скальный), Оренбургский государственный университет

Исследование проведено на 15 крысах-самцах линии Вистар, которым внутримышечно в течение 3 мес 1 раз в неделю вводили лиозолы наночастиц меди в дозе 2,0 мг/кг массы животного. Щитовидную железу извлекали через 7 сут после последней инъекции и изучали гистологическими, морфометрическими и иммуногистохимическими методами (выявление Ki-67, каспазы-3). Животным контрольной группы (n=15) в те же сроки вводили дистиллированную воду. Установлено, что в щитовидной железе после 1-, 2-, 3- и 4-кратных введений наночастиц меди происходит увеличение числа крупных кистоподобных фолликулов, уменьшаются средняя высота тироцитов и объем их ядер, что свидетельствует о снижении выработки ими гормонов. После 12 введений наночастиц меди в гиперплазированной щитовидной железе обнаруживаются мелкие фолликулы, выстланные столбчатым эпителием, в которых коллоид отсутствует или содержится в небольшом количестве, увеличивается число митотически делящихся тироцитов. В железе среди парафолликулярных клеток выявлена апоптотическая доминанта. Морфологические данные свидетельствуют о зобогенном эффекте многократных введений наночастиц меди. Полученные сведения о готовности клеток щитовидной железы к запрограммированной гибели и возможном ее угнетении (отсутствие признаков апоптоза тироцитов) в разные сроки эксперимента подтверждают модулирующее влияние меди на апоптоз.

Ключевые слова: щитовидная железа, тироциты, апоптоз, наночастицы меди, зобогенный эффект

Уникальные свойства препаратов наночастиц меди и её соединений определяют их широкое применение. В последние годы получили распространение исследования, обосновывающие использование медьсодержащих наноматериалов при лучевой терапии рака [21]; в качестве контрастного вещества для высокого разрешения магнитно-резонансной томографии новообразований, тромбов и т.д. [22]; при позитронно-эмиссионной томографии [23]; в качестве бактерицидных препаратов [24]; при лечении элементозов [17]; при производстве перевязочных материалов [19] и др. Применение наноматериалов, содержащих медь, способно привести к поступлению дополнительного количества этого металла в организм и сопровождаться дисбалансом элемента. Описаны результаты морфометрических исследований щитовидной железы [10, 11] а также действие

дисбаланса микроэлемента меди, проявляющееся признаками гипертиреоза [1, 20]. Показана тесная связь ряда заболеваний щитовидной железы с содержанием меди в крови [14]. Однако детального морфологического исследования щитовидной железы при воздействии данной категории наночастиц не проводилось. В связи с этим целью настоящего исследования являлось изучение действия наночастиц меди на морфофункциональные характеристики щитовидной железы крыс.

Материал и методы. Исследования выполнены в рамках работ по разработке новых препаратов микроэлементов на основе наночастиц меди и проведены на белых крысах-самцах линии Вистар массой 150–180 г, которым внутримышечно в течение 90 сут вводили лиозолы наночастиц меди с периодичностью 1 раз в неделю в дозе 2,0 мг/кг массы животного. Наночастицы меди получали методом высокотемпературной конденсации с последующей модификацией кислородом на установке Миген-3 (ИХФ РАН

Сведения об авторах:

Полякова Валентина Сергеевна, кафедра патологической анатомии, Оренбургский государственный медицинский университет, 460011, г. Оренбург, ул. Советская, 6;

Сизова Елена Анатольевна (e-mail: Sizova.L78@yandex.ru), *Завалева Светлана Михайловна*, кафедра общей биологии, *Нотова Светлана Викторовна*, кафедра биохимии и молекулярной биологии, Оренбургский государственный университет, 460018, Оренбург, Победы пр., 13;

Мирошников Сергей Александрович (e-mail: vniims.or@mail.ru), лаборатория минерального питания, Всероссийский научно-исследовательский институт мясного скотоводства, 460000, Оренбург, 9 Января, 29

им. Н.Н.Семенова, Россия). Средний размер частиц составляет $103,0 \pm 2,0$ нм; кристаллической меди в ядре частиц содержится $96 \pm 4\%$, оксида меди — $4,0 \pm 0,4\%$; толщина оксидной пленки на поверхности наночастиц — 6 нм. Нанопорошок меди диспергировали в изотоническом растворе ($0,9\%$ NaCl) на ультразвуковом диспергаторе УЗДН-2Т (Укрприбор, Украина), в режиме: 3-кратное диспергирование по 1 мин с перерывом 3 мин. Материал для исследования структурно-функционального состояния щитовидной железы брали на 7-е сутки после 1-, 2-, 3-, 4-й и 12-й инъекции (по 3 животных на каждую временную точку). Крысам контрольной группы в одни и те же сроки и в равном объеме вводили дистиллированную воду. Экспериментальные исследования на животных проводили в соответствии с инструкциями, рекомендуемыми Российским Регламентом (1987 г.) и «The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press Washington, D.C. 1996)».

Для световой микроскопии щитовидную железу фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 1 сут. После стандартной гистологической проводки материал заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином Майера — эозином. С помощью окулярного микрометра на поперечных срезах долей щитовидной железы во всех их зонах измеряли величину фолликулов, высоту тироцитов, диаметр их ядер, определяли объем последних. На срединных срезах органа с помощью точечной тестовой системы определяли относительную объемную плотность (V) мелких, средних размеров и крупных кистоподобных фолликулов по формуле:

$$V = \frac{m}{n} \times 100\%,$$

где m — число точек, приходящееся на конкретный вид фолликула, n — число всех точек системы [2]. Подсчет проводили не менее чем в 100 случайно выбранных полях зрения на условной площади среза (2500 мкм^2). Критерием классификации фолликулов являлся их диаметр: мелкие — менее 40 мкм, средние — 40–60 мкм, кистоподобные — более 60 мкм. При расчете диаметра ядер различной формы (шарообразное, эллипсовидное) использовали общепринятые формулы [9]. Парафолликулярные клетки выявляли путем импрегнации нитратом серебра по Гримелиусу. Иммуноцитохимические исследования [6] проводили с использованием моноклональных антител к белку Ki-67 Antigen и системы визуализации (BioGenex, США) по протоколам фирмы-производителя. Готовность клеток к апоптозу оценивали по экспрессии каспазы-3, подсчитывая иммунопозитивные клетки среди 1000 и выражали в промилле. В случайно выбранных полях зрения также подсчитывали митотически делящиеся клетки. Элементный состав биосубстратов (скелетная мускулатура, костная ткань, внутренние органы) изучали с использованием атомно-эмиссионной и масс-спектрометрии (АЭС-ИСП и МС-ИСП) в испытательной лаборатории АНО «Центр биотической медицины» (Москва). Озоление биосубстратов проводили с использованием микроволновой системы разложения MD-2000 (США). Оценку содержания элементов в полученной золе осуществляли с использованием масс-спектрометра Elan 9000 (PerkinElmer, США) и атомно-эмиссионного спектрометра Optima 2000V (PerkinElmer, США). На основании данных о содержании химических элементов в тканях и органах тела рассчитывали совокупную массу элементов (пул элемента) в организме крыс.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 5,5 for Windows и

программного пакета MS Excel 2000. О значимости различий судили по величине t -критерия Стьюдента и считали значимыми при $P < 0,05$.

Результаты исследования. Форма фолликулов у животных в контрольной группе — круглая или неправильная многоугольная. Количество фолликулов (здесь и далее на условной единице площади) составило 41 ± 4 . В органе преобладают средней величины и мелкие фолликулы (рис. 1). Отношение количества мелких и средней величины фолликулов к кистоподобным — 6:1. Высота тироцитов — $7 \pm 0,5$ мкм, объем их ядер — $35,7 \pm 0,3 \text{ мкм}^3$ (рис. 2).

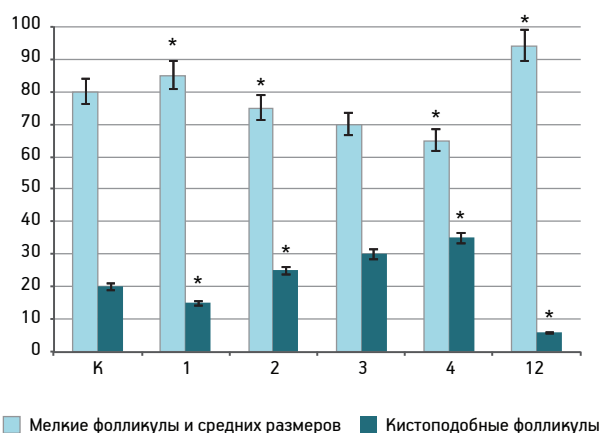


Рис. 1. Относительная объемная плотность мелких, среднего размера и кистоподобных фолликулов щитовидной железы у крыс при введении наночастиц меди.

По оси абсцисс — К — контроль; количество инъекций наночастиц меди; по оси ординат — исследуемый показатель (%). * Различия по сравнению с показателями в контроле значимы при $P < 0,05$. Вертикальные отрезки — значения стандартной ошибки

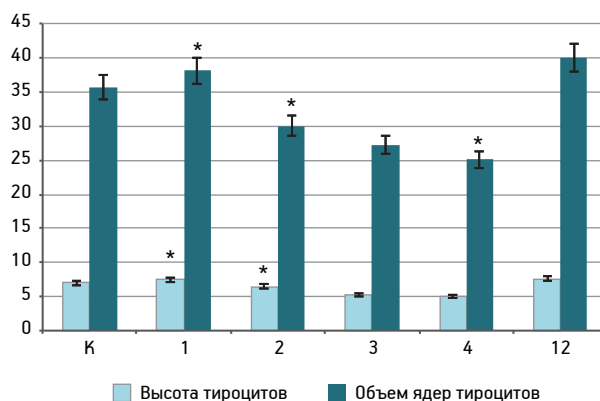


Рис. 2. Характеристика тироцитов щитовидной железы крыс при введении наночастиц меди.

По оси абсцисс — К — контроль; количество инъекций наночастиц меди; по оси ординат — высота тироцитов (мкм) и объем их ядер (мкм^3). * Различия по сравнению с показателями в контроле значимы при $P < 0,05$. Вертикальные отрезки — значения стандартной ошибки

Исследование щитовидной железы на 7-е сутки после 1-кратного внутримышечного введения наночастиц не обнаружило существенных структурных отличий от таковой у контрольных животных. В щитовидной железе у крыс этих групп преобладают малые и среднего размера фолликулы. Объем ядер и высота тироцитов увеличиваются. Относительное содержание экспрессирующих каспазу-3 парафолликулярных клеток возрастает до $3,80 \pm 0,20\%$ по сравнению с контролем ($0,50 \pm 0,005\%$).

Через 7 сут после 2-кратного внутримышечного введения наночастиц по сравнению с контролем увеличивается относительная объемная плотность кистоподобных фолликулов и умеренно уменьшается — мелких и средних по величине фолликулов (см. рис. 1). Отношение количества мелких и средних фолликулов к крупным кистоподобным — 4:1. Число фолликулов убывает до $35,0 \pm 2,0$. Уменьшаются высота тироцитов и объем их ядер (см. рис. 2), что свидетельствует о снижении их функциональной активности. Среди парафолликулярных клеток чаще выявляются клетки с признаками апоптоза.

Через 7 сут после 3-й и 4-й инъекций наночастиц обнаруживается также по сравнению с контролем увеличение относительной объемной плотности кистоподобных и уменьшение — мелких и средних по величине фолликулов (рис. 3). Отношение количества мелких и средних фолликулов к крупным кистоподобным — 3:1. Уменьшаются количество фолликулов до $31,0 \pm 1,0$, высота тироцитов и объем их ядер (см. рис. 1, 2). Среди парафолликулярных клеток чаще, чем после 2-кратного введения наночастиц меди, выявляются клетки с признаками апоптоза. Показатель экспрессии каспазы-3 на 7-е сутки



Рис. 3. Щитовидная железа крысы на 7-е сутки после 4-кратного внутримышечного введения наночастиц меди. Окраска гематоксилином Майера — эозином. Ув. 300

после 4-й инъекции увеличивается до $4,2 \pm 0,3\%$ по сравнению с контролем ($1,0 \pm 0,04\%$).

Через 7 сут после 12-й инъекции наночастиц исчезают кистоподобные фолликулы. Число фолликулов увеличивается до 65 ± 6 . Обнаруживается небольшое количество средних по размеру фолликулов, преобладают мелкие, лишенные коллоида фолликулы, образующиеся в результате активной пролиферации тироцитов, что подтверждается увеличением среди них количества митотически делящихся до $6,8 \pm 0,3\%$ по сравнению с контролем, в котором их — $3,60 \pm 0,20\%$, и возрастанием числа клеток, экспрессирующих Ki-67 до $12,6 \pm 0,3\%$ (в контроле $5,40 \pm 0,20\%$). Происходит активизация апоптоза среди парафолликулярных клеток (рис. 4). Показатель экспрессии каспазы-3 увеличивается до $5,9 \pm 0,4\%$ по сравнению с контролем, где он составляет $0,9 \pm 0,06\%$.

В щитовидной железе на 7-е сутки после 1-, 2-, 3- и 4-кратных внутримышечных введений наночастиц выявлена тенденция к увеличению числа крупных кистоподобных фолликулов, уменьшению средней высоты тироцитов и объема их ядер, что может свидетельствовать о возможном снижении выработки ими гормонов. Кроме того, по мере увеличения числа введений наночастиц возрастает готовность клеток к апоптозу и в первую очередь среди парафолликулярных.

После 12 внутримышечных введений наночастиц меди на 91-е сутки опыта в гиперплазированной щитовидной железе обнаруживаются мелкие фолликулы, выстланные столбчатым эпителием, в которых коллоид отсутствует или содержится в небольшом количестве, увеличивается количество митотически делящихся тироцитов. На этом фоне параллельно с количеством инъекций растёт

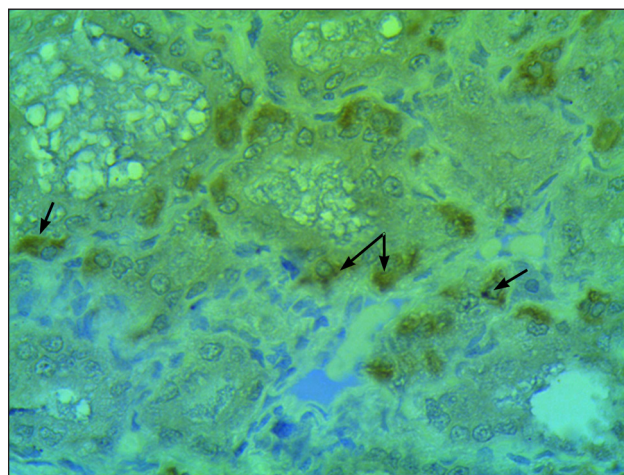


Рис. 4. Щитовидная железа крысы на 7-е сутки после 12-кратного внутримышечного введения наночастиц меди.

Стрелки — парафолликулярные клетки. Иммуноцитохимическая реакция, выявляющая готовность клеток к апоптозу, экспрессирующих каспазу-3. Ув. 600

число клеток, экспрессирующих каспазу-3. Эти процессы развиваются на фоне значительного снижения пула йода в организме животных с 94×10^{-5} на 7-е сутки до 50×10^{-5} ммоль/г после 91 сут опыта.

Обсуждение полученных данных. Морфологические данные свидетельствуют о зобогенном эффекте наночастиц меди. Следует отметить, что реакция органа имеет дозозависимый характер. В частности, 1-кратное поступление наночастиц меди (доза 2 мг/кг) в организм провоцирует функциональную активацию органа, судя по увеличению объема ядер и высоты тироцитов. Дальнейшая нагрузка организма наночастицами меди (суммарная доза 8 мг/кг) приводит к снижению функциональной активности железы, о чём свидетельствуют уменьшающиеся высота тироцитов и объём их ядер, отмечается увеличение числа крупных кистоподобных на фоне снижения — мелких и средней величины фолликулов, что свидетельствует о нарушении фолликулогенеза [4]. Эти изменения могут свидетельствовать о снижении выработки ими тиреоидных гормонов. Хроническое поступление наночастиц меди (в течение 3 мес суммарная доза 24 мг/кг) приводит к увеличению числа мелких фолликулов в результате пролиферации тироцитов, что можно расценивать как активизацию процессов фолликулогенеза. Возрастание количества мелких фолликулов с усиленными пролиферативными возможностями и повышенным метаболизмом [15] может трактоваться как неспецифическая адаптация органа к хроническим воздействиям независимо от их этиологии [5]. В то же время, в железе среди парафолликулярных клеток выявлена апоптотическая доминанта, которая, вероятно, и является причиной нарушения местного гомеостаза, связанного с уменьшением выработки С-клетками соматостатина и обнаруженной в связи с этим повышенной пролиферацией тироцитов. Возможно, нарушением выработки тиреокальцитонина, усилением процессов резорбции костной ткани и повышением в крови концентрации кальция [16] можно объяснить выявленное увеличение более чем в 5 раз содержания кальция в мышечной ткани у подопытных животных по сравнению с контрольными (с 1,06 до 6,09 мг/г).

Механизмы токсического действия наночастиц зависят от особенностей клеток, размера наночастиц и других факторов. Предполагается, что наноматериалы индуцируют апоптоз за счет накопления активных форм кислорода. Такие исследования проведены на Т-лимфоцитах человека, эмбриональных почечных клетках HEK293 [12]. В культуре макрофагов RAW 264.7 наблю-

дается отчетливо выраженный окислительный стресс [25]. Также высказаны предположения о молекулярных механизмах токсичности [13].

В условиях микроэлементоза возникают структурные преобразования щитовидной железы, проявляющиеся десквамацией фолликулярного эпителия, разрастанием соединительной ткани, нарушениями микроциркуляции, дифференциации, изменением тинкториальных свойств коллоида, накоплением тяжелых металлов в органе [3, 7].

Анализируя изменения в щитовидной железе животных, вызванные внутримышечными инъекциями наночастиц меди, можно отметить, что ранее было описано аналогичное действие дисбаланса микроэлемента меди, проявляющееся признаками гипертиреоза [1, 20]. Как ни парадоксально, в проведенном исследовании отмечено значительное снижение содержания меди и йода в организме животных — начиная с 14-х суток неизменно общий пул этих элементов в организме подопытных животных был меньше, чем в контроле. Ввиду высокой токсичности для организма соединений меди эти изменения вполне закономерны: поскольку избыточное поступление этого элемента сопряжено с большей элиминацией с мочой и через пищеварительный тракт [8]. Поэтому динамика морфофункциональных характеристик щитовидной железы оказалась типичной для гипертиреоза, вызванного дефицитом меди. Зобогенный эффект наночастиц меди проявлялся на фоне угнетения обмена йода [26]. Полученные сведения о разном влиянии на запрограммированную гибель с ее усилением среди парафолликулярных клеток и угнетением среди тироцитов в разных экспериментальных группах могут указывать на модулирующее (т.е. как индуцирующее, так и ингибирующее) влияние меди на апоптоз [18].

Таким образом, в щитовидной железе после 1-, 2-, 3- и 4-кратного внутримышечного введения наночастиц меди выявлена тенденция к снижению её функциональной активности и выработки тиреоидных гормонов. Кроме того, по мере увеличения числа введений увеличивается готовность клеток к апоптозу и, в первую очередь, среди парафолликулярных. Хроническое поступление наночастиц меди приводит к гиперплазии щитовидной железы с признаками компенсаторных процессов, что обуславливает зобогенный эффект.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда № 14-16-00060.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Н.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А. Зобогенные вещества и факторы // Клини. и эксперимент. тиреологическая. 2006. № 1. С. 1–15.

2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990.
3. Барышева Е.С., Нотова С.В., Полякова В.С. Влияние микроэлементов на структурно-функциональную реорганизацию щитовидной железы и гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной системы при воздействии токсических доз, кадмия и свинца // Морфол. ведомости. 2007. № 1–2. С. 16–19.
4. Быков В.Л. Гетерогенность щитовидной железы млекопитающих и возрастные изменения органа // Арх. анат. 1979. Т. 77, вып. 10. С. 61–71.
5. Павлов А.В., Ермакова О.В., Кораблева Т.В., Раскоша О.В. Морфометрический анализ фолликулярной структуры щитовидной железы при хроническом γ -облучении в малых дозах // Морфология. 2013. Т. 143, вып. 2. С. 43–46.
6. Пирс Э. Гистохимия. Теоретическая и прикладная. М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1962.
7. Романюк А.М., Москаленко Р.А., Логвин А.В. Особенности фолликулогенеза в щитовидной железе крыс в условиях влияния солей тяжелых металлов // Росс. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2010. № 4. С. 8–14.
8. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век», 2004.
9. Ташке К. Введение в количественную и цитогистологическую морфологию. Бухарест: Изд. Акад. Социалистической Республики Румынии, 1980.
10. Хмельницкий О.К., Катинас Г.С., Быков В.Л. Морфометрические исследования щитовидной железы // Арх. пат. 1975. Т. 37, № 7. С. 71.
11. Чумаченко П.А. Щитовидная железа: морфометрический анализ // Фундаментальные исследования. 2009. № 5. С. 136–141.
12. Cui D., Tian F., Ozkan C.S. et al. Effect of single wall carbon nanotubes on human HEK293 cells // Toxicol. Lett. 2005. Vol. 155, № 1. P. 73–85.
13. Ding L.H., Stilwell J., Zhang H.J. et al. Molecular characterization of the cytotoxic mechanism of multiwall carbon nanotubes and nanofibers on human skin fibroblast // Nano Lett. 2005. Vol. 5, № 12. P. 2448–2464.
14. Dragutinovic V.V., Tatic S.B., Nikolic-Mandic S.D. et al. Copper as ancillary diagnostic tool in preoperative evaluation of possible papillary thyroid carcinoma in patients with benign thyroid disease // Biol. Trace Elem. Res. 2014. Vol. 160, № 3. P. 311–315.
15. Faggiano A., Coulot J., Bellon N. et al. Age-dependent variation of follicular size and expression of iodine transporters in human thyroid tissue // J. Nucl. Med. 2004. Vol. 45, № 2. P. 232–237.
16. Filipovic B. The thyroid C cells of ovariectomized rat treated with estradiol // Histochem. Cell Biol. 2003. Vol. 120. P. 409–414.
17. Hassanin K.M., Abd El-Kawi S.H., Hashem K.S. The prospective protective effect of selenium nanoparticles against chromium-induced oxidative and cellular damage in rat thyroid // Int. J. Nanomed. 2013. Vol. 8. P. 1713–1720.
18. Koudrine A.V. Trace elements and apoptosis // J. Trace Elem. Biol. Med. 1998. № 3. P. 17–27.
19. Luo C., Li Y., Yang L. et al. Activation of Erk and p53 regulates copper oxide nanoparticle-induced cytotoxicity in keratinocytes and fibroblasts // Int. J. Nanomed. 2014. Vol. 10, № 9. P. 4763–4772.
20. McKenna T.J. Graves' disease // Lancet. 2001. Vol. 357, № 9270. P. 1793–1796.
21. Melancon M.P., Zhou M., Li C. Cancer theranostics with near-infrared light-activatable multimodal nanoparticles // Acc. Chem. Res. 2011. Vol. 44, № 10. P. 947–956.
22. Pan D., Caruthers S.D., Senpan A. et al. Synthesis of NanoQ, a copper-based contrast agent for high-resolution magnetic resonance imaging characterization of human thrombus // J. Am. Chem. Soc. 2011. Vol. 133, № 24. P. 9168–9171.
23. Patel D., Kell A., Simard B. et al. Cu²⁺-labeled, SPION loaded porous silica nanoparticles for cell labeling and multifunctional imaging probes // Biomaterials. 2010. Vol. 31, № 10. P. 2866–2873.
24. Ruparelia J.P., Chatterjee A.K., Duttagupta S.P., Mukherji S. Strain specificity in antimicrobial activity of silver and copper nanoparticles // Acta Biomater. 2008. Vol. 4. P. 707–716.
25. Sadeghi L., Tanwir F., Yousefi Babadi V. In vitro toxicity of iron oxide nanoparticle: oxidative damages on Hep G2 cells // Exp. Toxicol. Pathol. 2015. Vol. 67, № 2. P. 197–203.
26. Voronich-Semchenko N.M., Guranych T.V. Changes in processes of free radical oxidation of lipids and proteins, antioxidant defense in rats with thyroid hypofunction against iodine and copper deficiency // Fiziol. Zh. 2014. Vol. 60, № 4. P. 30–39.

Поступила в редакцию 20.08.2014

Получена после доработки 03.08.2015

MORPHO-FUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF THE THYROID GLAND AFTER ADMINISTRATION OF COPPER NANOPARTICLES

V.S. Polyakova¹, Ye. A. Sizova^{2,4}, S. A. Miroshnikov^{3,6}, S. V. Notova⁵, S. M. Zavaleyeva²

The study was conducted on 15 male Wistar rats, which were injected intramuscularly with copper nanoparticle lysols at a dose of 2.0 mg/kg body weight once a week for 3 months. Thyroid gland was removed 7 days after the last injection and was studied using histological, morphometric and immunohistochemical methods (demonstration of Ki-67 and caspase-3). Animals of the control group (n=15) were administered distilled water at the same time intervals. It was found that after 1, 2, 3 and 4 injections of copper nanoparticles, the thyroid gland contained an increased number of large cyst-like follicles, while the average thyrocyte height of and the volume of their nuclei were reduced, which indicate a decline in hormone production. After 12 injections of copper nanoparticles, the hyperplastic thyroid gland demonstrated small follicles lined with columnar epithelium, which contained no or small amount of the colloid. The number of mitotically dividing thyrocytes was increased. Parafoallicular cells demonstrated an apoptotic dominant. Morphological data suggest goitrogenic effect of multiple doses of copper nanoparticles. The data received indicating the readiness of the thyroid cells to the programmed death and its possible depression (absence of signs of thyrocyte apoptosis) at different stages of the experiment confirm the modulating effect of copper on apoptosis.

Key words: thyroid gland, thyrocytes, apoptosis, copper nanoparticles, goitrogenic effect

¹ Department of Pathological Anatomy, Orenburg State Medical University; ² Department of General Biology, Orenburg State University; ³ Laboratory of Mineral Nutrition, ⁴ Laboratory of Agroecology of Technogenic Nanomaterials, All-Russian Research Institute of Beef Cattle Breeding, Orenburg; ⁵ Department of Biochemistry and Molecular Biology, ⁶ Institute of Bioelementology, Orenburg State University