

УДК 597.442-114.7: 639.371.2.041

## ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ НА РАННИХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ РЫБ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В РЫБОВОДСТВЕ

© 2008 г. Н.Е. Бойко

*Азовский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства, Ростов-на-Дону 344002*

Поступила в редакцию 05.03.2007 г.

Окончательный вариант получен 29.10.2007 г.

Тиреоидные гормоны присутствуют в яйцеклетках и эмбрионах рыб и участвуют в развитии, начиная с самых ранних этапов, хотя механизм их действия пока неизвестен. На основе изучения эффектов тиреоидных гормонов в аквакультуре достигнут определенный прогресс в понимании их влияния на качество потомства (морфогенез, выживаемость, рост личинок), показана их преадаптирующая функция на «критических» этапах развития, что является перспективным в области рыборазведения.

### ВВЕДЕНИЕ

Тиреоидные гормоны являются элементом жизненного цикла у множества независимо эволюционировавших организмов, от водорослей до млекопитающих. Предположительно, древние организмы для регуляции процессов развития использовали тиреоидные гормоны растительного происхождения, а впоследствии, на основе симбиоза, приобрели способность к их самостоятельному синтезу, в дополнение к внешним источникам (Heyland et al., 2004).

Тиреоидная функция и гормональные эффекты в раннем онтогенезе наиболее полно изучены у высших животных (Hulbert, 2000). В особенности, это касается исследований нервной ткани млекопитающих, где была обоснована необходимость поддержания постоянного уровня ТЗ и тератогенность гормонального дефицита в критические периоды развития (Oppenheimer, Schwartz, 1997). Интенсификация исследований по выявлению эффектов тиреоидных гормонов у рыб на начальных стадиях онтогенеза относится к последнему двадцатилетию. Наиболее важными моментами было обнаружение тиреоидных гормонов в яйцеклетках рыб (Kobuke et al., 1987; Brown et al., 1987), способность тиреоидных гормонов, в комплексе с кортикостероидами, гормоном роста и пролактином как и у амфибий, регулировать метаморфоз личинок некоторых видов рыб (de Luze et al., 1989; Brown, Bern, 1989; Mellinger, 1994; Yamano, 2005). Кроме того, показано, что формирование некоторых поведенческих адаптаций личиночного периода рыб зависит от тиреоидных гормонов (Бойко и др., 1993; Бойко, Григорьян, 2002; Tilson et al., 1994).

В целом, обнаружено, что у рыб тиреоидные гормоны «включены» в настройку множества процессов онтогенеза в краткосрочном и долгосрочном аспекте. Это дало основание некоторым исследователям разделить гормональное действие на «общее», не ограниченное определенной стадией биологического цикла (энергетический метаболизм, мембранный транспорт, поддержание баланса метаболических реакций) и «специфическое», морфофункциональное, связанное с так называемыми, «критическими» стадиями онтогенеза (Mellinger, 1994), хотя это разделение представляется несколько условным. Гормональные нарушения на «критических» стадиях, вызывают во многих случаях длительные или необратимые изменения, распространяющиеся, в том числе, на «общие» функции, что часто становится причиной ослабления или даже гибели организма.

*Общие представления об источниках и механизме действия тиреоидных гормонов*

Тиреоидная система рыб и млекопитающих имеет много общего. Фолликулярные структуры рыб производят тиреоидные гормоны, характер синтеза и секреции которых, в том числе, способы метаболического превращения и экскреции те же, что и у высших животных (Eales, 1985), хотя строение железы может быть различным. У осетровых рыб щитовидная железа является компактным органом, располагающимся между первой и третьей жаберной артерией в участке их ответвления от ствола вентральной аорты, а у костистых рыб тиреоидные фолликулы могут быть расположены диффузно, среди элементов соединительной ткани вблизи ответвлений аорты или в пределах других органов – почки, печени, гонад.

Тиреоидные гормоны представляют собой липофильные аминокислоты, удерживающие йод и доставляющие этот самый тяжелый элемент организма в ткани-мишени. Гормоны имеют две биологически активных формы. Основная форма гормона, которая синтезируется у рыб в щитовидной железе – тетраiodтиронин или тироксин (Т4) (Eales, 1985). На периферии, преимущественно, в печени, при ферментативном дейодировании наружного кольца он превращается в биологически активный трийодтиронин (Т3). Активность фермента контролируется гормоном роста (de Luze et al., 1989). При дейодировании внутреннего кольца Т4 превращается в неактивный реверс Т3 (rТ3). Т3 и rТ3 могут метаболизироваться в Т2. Инактивация тиреоидных гормонов происходит в результате соединения с глюкуронами или сульфатами, а также путем дезаминирования и декарбоксилирования.

На клеточном уровне тиреоидные гормоны реализуют свое биологическое действие различными способами, некоторые из которых до конца не расшифрованы. В органах-мишенях Т4 превращается в Т3, который связывается с рецепторами ядра, являющимися факторами транскрипции. Обычно тиреоидные гормоны проявляют свой эффект не путем замедления или активации генов, а посредством их включения и выключения. Существующее различие в биоактивности йодтиронинов на уровне ядра вызвано их различным сродством с тиреоидными ядерными рецепторами. Для Т3 сродство в 10 раз выше, чем для Т4, но оно незначительно для rТ3 и Т2. Тиреоидные гормоны также связываются со специализированными мембранными рецепторами; при этом биоактивность Т4 может быть даже выше, чем у его метаболита (Т3). При связывании с мембранными рецепторами гормоны служат первым звеном в цепи проведения эндокринного сигнала. В результате, малое количество молекул гормона стимулирует образование большого числа вторых «посредников» (циклического АМФ, Са<sup>++</sup>, диацилглицерина), которые в свою очередь, приводят к активации протеинкиназ и фосфорилированию белков. В этом случае включение или выключение определенных генов зависит от того, какие именно белки будут фосфорилированы (рецепторы, активаторы транскрипции) (Hulbert, 2000; Davis et al., 2002).

На центральном уровне продукцию тиреоидного гормона регулирует гормон гипофиза тиреотропин; при этом, щитовидная железа рыб реагирует и на стимуляцию тиреотропином млекопитающих. Как показали опыты с гормональной нагрузкой, у рыб, как и у высших животных, тиреоидные гормоны с помощью гипофизарно-тиреоидной системы способны поддерживать нормальный уровень тироксина в крови негативной обратной связью (Leiner, MacKenzie, 2003). На уровне гипофиза эта обратная связь заключается в том, что в тиреотропах гипофиза Т4 превращается в Т3. Благодаря отрицательной обратной связи между

тиреоидным статусом и системой дейодирования на уровне организма, в том числе, клеточном уровне, поддерживается относительно постоянная концентрация тиреоидных гормонов. Секреция тиреотропина у рыб, видимо, не при всех условиях зависит от гипоталамического гормона (тиролиберина). Есть примеры, когда при внутривенном введении тиролиберина рыбам его эффект оказывается весьма неустойчивым (Leiner, MacKenzie, 2003). По некоторым данным (Denver, 1997), у низших позвоночных в значительно большей степени на продукцию тиреотропина влияет кортиколиберин.

### *Материнские тиреоидные гормоны в яйцах рыб*

#### *1. Содержание тиреоидных гормонов в яйцеклетках*

В период созревания в ооциты рыб переходит много биоактивных веществ – нейрогормонов, нейромедиаторов, факторов роста. Яйца рыб содержат глюкокортикоиды (кортизол), а также половые и тиреоидные гормоны (Brown, Nucez, 1994). Тироксин и трийодтиронин найдены в целом, более чем у 30 представителей различных видов: как у костистых (Kobuke et al., 1987; Brown et al., 1987; Tagawa et al., 1990; Specker, Sullivan, 1994), так и у ганоидных рыб (Бойко, Чихачев, 1990; Бойко, 1997; Бойко, Корниенко, 2000; Бойко и др., 2004; Scholz et al., 2000).

Диапазон концентраций тиреоидных гормонов на сырой вес ткани и в сухом остатке у разных видов довольно велик (табл. 1), но это невозможно объяснить видовой принадлежностью, поскольку популяционные различия иногда так же велики, как и различия между видами одного семейства (Leatherland et al., 1989a, 1989b). Есть свидетельства межгодовых различий в содержании гормонов у одного и того же вида рыб, а также различий, связанных с экологическими условиями (Greenblatt et al., 1989; Leatherland et al., 1989b).

Как правило, в яйцеклетках пресноводных видов, в отличие от морских, содержание Т4 превышает Т3. В период созревания гонад, по сравнению с другими стадиями онтогенеза, соотношение Т3/Т4 в крови у самок морских видов увеличивается, что, соответственно, должно вызвать в яйцеклетках повышение Т3. У пресноводных видов, а также у анадромных мигрантов (лососевых и осетровых) этого не наблюдается (Бойко, Корниенко, 2000; Leatherland et al., 1989a, 1989b). Считается, что различия в соотношении двух форм гормона в яйцеклетках рыб должны оказывать влияние на скорость эмбрионального развития, которая выше у морских представителей (Tagawa et al., 1990). Количество тиреоидных гормонов в яйцеклетках осетровых рыб – осетра *Acipenser gueldenstaedtii* и севрюги *Acipenser stellatus* сопоставимо с концентрацией гормона у других анадромных видов (табл. 1).

#### *2. Транспорт тиреоидных гормонов в ооциты*

В яйцеклетки рыб тиреоидные гормоны попадают с помощью белков – транспортеров (Tagawa, Brown, 2001). В частности, таким белком является вителлогенин (Specker, Sullivan, 1994), с помощью которого в гонады переходит, возможно, и кортизол (Sampath-Kumar et al., 1995). Вителлогенин синтезируется в печени, а его синтез и поступление в ооцит у низших позвоночных контролируются на гипоталамо-гипофизарном уровне с участием тиреоидных гормонов. В яйцеклетке при помощи катепсина Д вителлогенин преобразуется в белки желтка (Carnevali et al., 1999). Не исключено, что у Т4 и Т3 могут быть разные способы перемещения в ооциты: переход Т4 в яйцеклетки требует затрат энергии и зависит от состояния фолликулярного эпителия, а поглощение Т3 зависит от концентрационного градиента и

происходит путем диффузии, в связи с чем в яйцеклетках он увеличивается через короткое время после инъекции его самкам. Не известно, с какими молекулярными структурами связаны гормоны в желтке, но как показали опыты *in vitro*, там эта связь более прочна, чем в фолликулярных клетках (Tagawa, Brown, 2001).

**Таблица 1.** Содержание тиреоидных гормонов в ооцитах, эмбрионах и личинках.

**Table 1.** The contents of thyroid hormones in eggs, embryos and larvae.

Вид рыб, источник	Ткань	Тироксин, Т4		Трийодтиронин, Т3	
		I	II	I	II
Азиатский паралихт <i>Paralichthys olivaceus</i> Jesus de et al., 1991	яйцеклетка	0,4	нет данных	7	нет данных
	эмбрион,выклев	0,5	-«»-	6	-«»-
	личинка	0,4	-«»-	7	-«»-
Кета <i>Oncorhynchus keta</i> Tagawa, Hirano, 1987; Jesus de, Hirano, 1992	яйцеклетка	20 -27	-«»-	10	-«»-
	эмбрион,выклев	18 -27	-«»-	12	-«»-
	личинка	9 - 100	-«»-	2	-«»-
Нерка <i>Oncorhynchus nerka</i> Leatherland et al., 1989a	яйцеклетка	нет данных	101,6	нет данных	16,9
	эмбрион,выклев	-«»-	76,2	-«»-	13,5
	личинка	-«»-	95,4	-«»-	18, 2
Кижуч <i>Oncorhynchus kisutch</i> различные популяции Leatherland et al., 1989b; Kobuke et al., 1987	яйцеклетка	4,5-27,7	13,3 -79,3	2,8-4,6	7,9-12,6
	эмбрион, выклев	4,6-26	12,1- 68,4	2,9-3,4	7,6- 8,9
	личинка	1,5-14	8,5-77,0	0,3-0,9	1,7-5,0
Русский осетр <i>Acipenser gueldenstaedtii</i> Бойко, 1997; Бойко, Корниенко, 2000; Бойко и др., 2004	яйцеклетка	18,4	41,1	2,1	3,4
	эмбрион,выклев	6,2	12,1	0,9	2,5
	личинка	19,5	137,0	0,8	8
Севрюга <i>Acipenser stellatus</i> Бойко, Корниенко, 2000	яйцеклетка	19,1	58,9	3,7	6
	эмбрион,выклев	11,6	26,0	3,3	5,8
	личинка	15,1	175,5	4,2	51
Американский белый лопатонос <i>Scaphirhynchus albus</i> Scholz et al., 2000	яйцеклетка	2,7	нет данных	нет данных	нет данных
	эмбриогенез	2,1-1,1	-«»-	-«»-	-«»-
	эмбрион,выклев	3,2	-«»-	-«»-	-«»-
	личинка	4,8	-«»-	-«»-	-«»-

**Примечание:** I – нг на 1 г сырого веса; II – нг на 1 г сухого веса.

**Note:** I – ng per 1 g of wet weight; II – ng per 1 g of dry weight.

Поступление тиреоидных гормонов в генеративную ткань совпадает с периодом трофоплазматического роста гонад, показателем чего являются высокие уровни гормона в крови (Brown, Bern, 1989). У лососевых рыб во время анадромной миграции и заключительного этапа созревания гонад происходит снижение сывороточных концентраций гормона, которое гораздо заметнее у самок, чем у самцов; в связи с этим высказывались предположения, что причина состоит в их «поглощении» генеративной тканью (Greenblatt et

al., 1989). Но поскольку снижение сывороточных уровней тиреоидных гормонов у лососевых рыб наблюдается раньше, чем яйцеклетки становятся готовы к овуляции (Leatherland et al., 1989b), данный факт не может указывать на завершение процесса «поглощения». Это подтверждают и результаты исследований динамики тиреоидных гормонов в крови и гонадах осетровых рыб. У самок осетра в период начального роста гонад, на II стадии зрелости, содержание тироксина в генеративной ткани составляет менее 10 нг/г, что почти совпадает с содержанием гормона в других тканях, в частности, мышцах. В период трофоплазматического роста (от III к IV стадии зрелости) его количество увеличивается в два и более раза на фоне относительно высоких показателей тироксина в крови (Бойко, Корниенко, 2000). В пределах от IV к V стадии зрелости гонад количество тироксина в крови падает до минимальных значений (Дорошева, 1989; Бойко, Корниенко, 2000), но в этот же период в яйцеклетки продолжают поступать тиреоидные гормоны (табл. 2).

**Таблица 2.** Содержание тиреоидных гормонов в яйцеклетках осетра на IV и V стадиях зрелости.  
**Table 2.** The contents of thyroid hormones in eggs of sturgeon at the IV and V stages of maturity.

Показатели	Стадия зрелости гонад	Тироксин, Т4		Трийодтиронин, Т3		Число рыб
		нг/экз.	нг/г	нг/экз.	нг/г	
I серия опытов	IV, до инъекции гонадотропного гормона	0,32±0,07	18,7±3,4	0,04±0,01	2,6±0,4	4
	V, овуляция	0,45±0,12	31,1±6,0	0,04±0,02	2,8±1,1	4
II серия опытов	IV, до инъекции гонадотропного гормона	0,23±0,05	15,4±2,4	0,03±0,01	2,2±0,7	4
	V, овуляция	0,3±0,08	20,7±4,8	0,04±0,01	2,8±0,7	4

### 3. Функция тиреоидных гормонов в период эмбриогенеза рыб

Пока нет достоверных данных о том, как используются тиреоидные гормоны в зародышевом развитии рыб. Об их необходимости в этот период можно судить только по косвенным показателям: присутствию в яйцеклетках и изменению их «запаса» по стадиям эмбриогенеза (Бойко, 1997; Бойко и др., 2004; Leatherland et al., 1989a, 1989b; Tagawa et al., 1990). Признаком функциональной активности гормонов в эмбриогенезе рыб является достаточно ранняя, на стадии бластулы, экспрессия тиреоидных ядерных бета-рецепторов (Liu, Chan, 2002). Кроме того, есть данные, что в икре высокого рыбоводного качества (характеристика, определяющая оплодотворяемость, процент выклева личинок и развитие потомства вплоть до полного рассасывания желтка) концентрация тиреоидных гормонов (Т4) выше, чем в малопродуктивной (Бойко и др., 2004), а инъекция тиреоидных гормонов самкам в некоторых случаях положительно сказывается на выживаемости потомства (табл. 3).

В крови зародышей рыб уровень тиреоидных гормонов сохраняется на постоянном уровне (Sullivan et al., 1987), но, как правило, меняется общее содержание в организме. У многих исследованных видов рыб в эмбриональный период суммарное содержание гормонов уменьшается, а затем увеличивается к концу срока. У костистых рыб это объясняют началом функционирования щитовидной железы зародыша, которая становится активной до выклева, хотя еще дифференцирована слабо и лишь в небольшом количестве продуцирует гормоны (Kobuke et al., 1987; Leatherland et al., 1989a; Miwa, Inui, 1987). У представителей осетровых видов рыб содержание тиреоидных гормонов к концу эмбриогенеза несколько

увеличивается (Бойко, 1997; Бойко и др., 2004; Scholz et al., 2000). Эти данные не совпадают с результатами исследования морфологии щитовидной железы зародышей осетровых видов методами световой микроскопии (Яковлева, 1964, 2000), согласно которым ее функционирование отнесено к постэмбриогенезу. В то же время, исследование мозга адриатического осетра *Acipenser naccarii* методами иммуноцитохимии (Grandi, Chicca, 2004) свидетельствует о том, что в эмбриональном гипофизе уже имеются тиреотропы и экспрессируются соответствующие гормоны, контролирующие работу щитовидной железы, которые можно идентифицировать уже за день до выклева из оболочек. Эти данные позволяют пересмотреть сроки активации щитовидной железы у ганоидных рыб. Кроме того, у рыб в раннем онтогенезе существует возможность синтеза тиреоидных гормонов вне фолликулярной структуры, хотя этот способ известен пока только у некоторых видов костистых (Wendl et al., 2002).

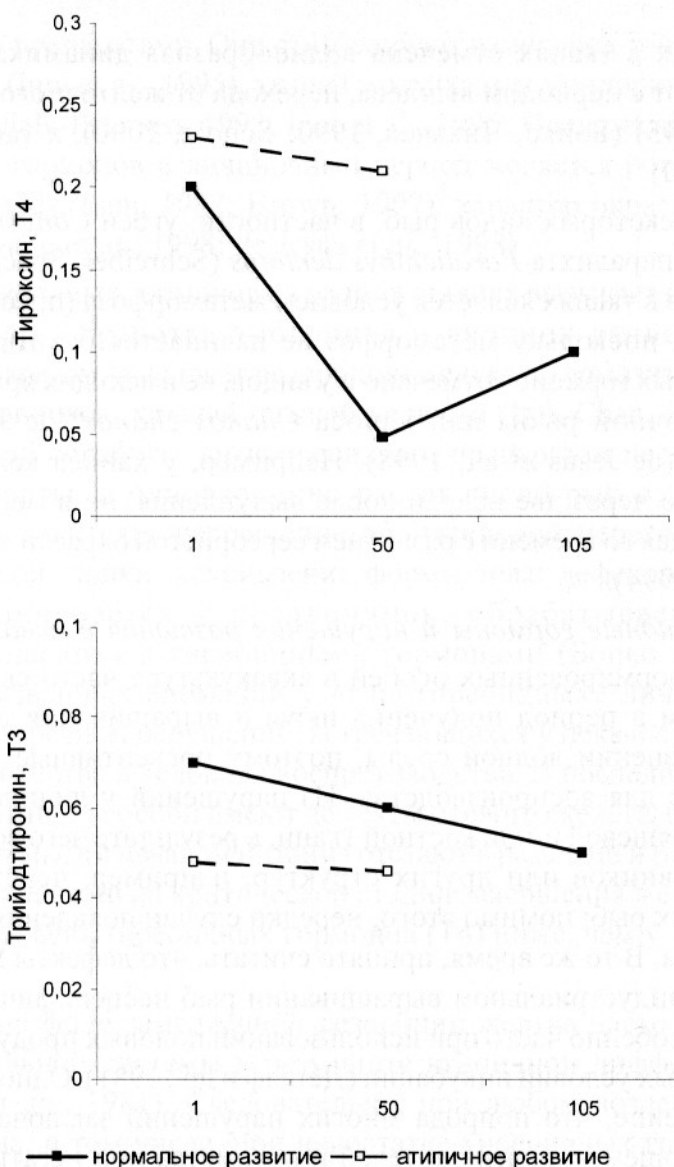
Участие тиреоидных гормонов в зародышевом развитии рыб становится очевидным при сравнении «нормального» и «атипичного», партеногенетического характера развития оплодотворенных яиц севрюги. Партеногенез свидетельствует о преждевременной активации яиц и не завершается выклевом личинок. Активированные яйца могут приступать к дроблению, но оно протекает неправильно, рано приостанавливается и такие аномальные эмбрионы постепенно отмирают (Детлаф и др., 1981). В активированных яйцах севрюги концентрация тиреоидных гормонов не претерпевает существенных изменений за более чем 48 часов наблюдений, тогда как в нормально развивающихся зародышах за этот период гормоны постепенно снижаются, достигая минимальных значений на стадии 29-30 (начало сердечных сокращений) (рис. 1).

Так как поступление гормонов в яйца оказывается возможным при обработке материнского организма тиреоидными гормонами, этот способ, на первый взгляд, кажется удобным для улучшения качества яиц. В некоторых случаях, действительно, обработка тиреоидными гормонами улучшала выживаемость потомства (табл. 3). Неустойчивость получаемых при этом результатов, очевидно, вызвана невозможностью рассчитать точную дозу гормона, поскольку Т4 в организме немедленно превращается в Т3, а последний, в свою очередь, проникая в генеративную ткань в больших количествах, обладает довольно значительным повреждающим действием. Кроме того, видимо, не последнюю роль для жизнеспособности эмбрионов играет поддержание определенного соотношения обеих форм гормона. Наблюдаемый в ряде случаев положительный эффект инъекций тиреоидных гормонов на качество икры, по крайней мере, частично, может быть следствием восстановления репродуктивной способности самок в результате повышения чувствительности фолликулярного эпителия к гормонам гипофиза, а не изменения гормонального «пула» яйцеклетки (Детлаф и др., 1981). Таким образом, при определенном функциональном состоянии рыб тиреоидные гормоны могут благоприятствовать процессам, ведущим к получению качественных половых продуктов. В целом, вопрос о путях улучшения качества икры рыб, в том числе, осетровых, путем стимуляции тиреоидными гормонами остается открытым.

Таблица 3. Влияние тиреоидных гормонов на развитие рыб (по Yamano, 2005, с изменениями).  
Table 3. The effect of thyroid hormones administration on development of fishes (ref. Yamano, 2005, with modifications).

Вид рыб	Источник	Характер воздействия	Форма гормона, концентрация	Эффект				
				Поступление в яйцеклетки	Скорость созревания	Скорость развития	Выживаемость личинок	Рост личинок
Карп	Yamano, 2005	Обработка яиц, личинок	T4, 0,01-0,05 мг/л	нет данных	нет данных	+	+	+
Золотая рыбка	-«»-	Обработка личинок	T4, 0,01-0,05 мг/л			нет данных	нет данных	+
Полосатый лаврак	-«»-	Иньекции*	T3, 20 мг/кг	+	нет данных	нет данных	+	+
Красный тай	-«»-	Иньекции	T3, 20 мг/кг	+	-	-	-	-
Японская снудлага	-«»-	Иньекции	T3, 20 мг/кг	+	-	-	-	-
Группер	de Jesus et al., 1998	Обработка личинок	T4, 0,01- 1 мг/л			+	+	нет данных
Группер	-«»-	Обработка личинок	T3, 0,01- 1 мг/л			+	- **	нет данных
Сиган	Mellinger, 1994	Иньекции	T4, 1-100 мг/кг	+	-	-	-	-
Русский осетр	Бойко, 2004	Обработка личинок, стадия 44	T3, 0,15 мг/л, однократно			-	-	-
Русский осетр	-«»-	Обработка личинок, стадия 38	T4, 1,5 мг/л, однократно			-	-	-
Русский осетр	-«»-	Обработка личинок, стадия 44	T4, 1,5 мг/л, однократно			+	+	+

\* самке или родительской паре; (+) положительный эффект; (-) нет эффекта; \*\* нет эффекта при высоких концентрациях.  
\*to mother fish or to mother and father fish; (+) enhanced; (-) ineffective; \*\* ineffective at the the highest dose;



**Рис. 1.** Изменение содержания тиреоидных гормонов в эмбриогенезе севрюги.

По оси абсцисс – время отбора проб (часы).

По оси ординат – концентрации тиреоидных гормонов: Т4 – нг на эмбрион; Т3 – нг на эмбрион (x 0,1).

**Fig. 1.** The thyroid hormone dynamics in stellate sturgeon embryos.

Axis of abscissae – sampling time (hours).

Ordinate axisis – thyroid hormone content: T4 – ng per embryo; T3 – ng per embryo (x 0,1).

### Функция тиреоидных гормонов у личинок рыб

#### 1. Динамика тиреоидных гормонов у личинок рыб

Не у всех костистых рыб переход к активной фазе маркируется повышением содержания тиреоидных гормонов (табл. 1). У лососевых рыб личиночная стадия характеризуется относительной неподвижностью и, как правило, во время развития после выклева личинок в буграх нет признаков восполнения запасов гормонов, маркирующих активизацию щитовидной железы (Leatherland et al., 1989a, 1989b), хотя в отдельных случаях в период, совпадающий с выходом личинок из гнезд, зарегистрировано кратковременное повышение содержания общетканевого Т4 (Kobuke et al., 1987; Brown et al., 1987).



У личинок осетровых в тканях отмечена волнообразная динамика тироксина, причем, максимумы совпадают с периодом выклева, перехода от желточного к активному способу питания (стадии 43-45) (Бойко, Чихачев, 1990; Scholz, 2000), а также перед мальковой стадией (Scholz, 2000).

Для личинок некоторых видов рыб, в частности, угрей *Conger myriaster* (Yamano et al., 1991), азиатского паралихта *Paralichthys dentatus* (Schreiber, Specker, 1998) повышение тиреоидных гормонов в тканях является условием метаморфоза (преобразования личинки в ювенильную форму), поскольку метаморфоз не начинается без гормонального сигнала. Повышение тиреоидных гормонов отмечено и у видов, не имеющих ярко выраженной стадии метаморфоза – молочной рыбы или ханоса *Chanos chanos* (de Jesus, 1994), групера *Epinephelus coioides* (de Jesus et al., 1998). Например, у ханоса количество тиреоидных гормонов минимально через две недели после вылупления, но в месячном возрасте резко увеличивается, совпадая во времени с развитием серебристой окраски и началом прибрежных миграций (de Jesus, 1994).

## 2. Тиреоидные гормоны и нарушения развития в аквакультуре

Появление деформированных особей в аквакультуре часто связано с нарушениями биотехнических норм в период получения икры и выращивания личинок, а также при антропогенном загрязнении водной среды, поэтому превентивные мероприятия должны представлять интерес для воспроизводства. Из нарушений у личинок часто встречаются аномалии развития хрящевой и/или костной ткани, в результате чего возникают деформации осевого скелета, плавников или других структур, например, перемычек обонятельных отверстий у осетровых рыб; помимо этого, нередки случаи появления различных дефектов в строении кишечника. В то же время, принято считать, что дефекты личиночного периода, встречающиеся при индустриальном выращивании рыб неспецифичны, поскольку гибель может происходить особенно часто при использовании половых продуктов низкого качества и неудовлетворительных условий инкубации (Детлаф и др., 1981). Одновременно не вызывает возражений утверждение, что природа многих нарушений заключается в гормональном дисбалансе, возникающем у производителей и потомства при негативном воздействии. У рыб, как правило, увеличение частоты встречаемости нарушений воспроизводительной системы коррелирует с разнообразными отклонениями в эндокринных и нейроэндокринных органах. Компенсационные изменения обмена у самок рыб в ответ на неблагоприятные (стрессорные) условия приводят к снижению качества икры (Акимова, Рубан, 1996) и патологиям у потомства (Горюнова и др., 2000). Известно, что на тиреоидную функцию личинок рыб негативно влияют токсические вещества. Например, у предличинок осетра водорастворимые фракции углеводов и некоторые хлорорганические пестициды могут не только вызвать снижение тканевых концентраций тиреоидных гормонов, но и сдвинуть фазу проявления тиреоидной активности (Boiko, 2003).

Так как поступление тиреоидных гормонов в ткани-мишени организма представляет собой основу, на которой строится биология развития позвоночных, логичным является предположение, что снижение содержания или нарушение специфических функций тиреоидных гормонов в тканях может быть одной из причин деформаций у рыб в условиях воспроизводства. Тиреоидные гормоны оказывают влияние на многие ткани и органы личинок рыб, что подтверждено экспериментально путем обработки личинок тиреоидными гормонами

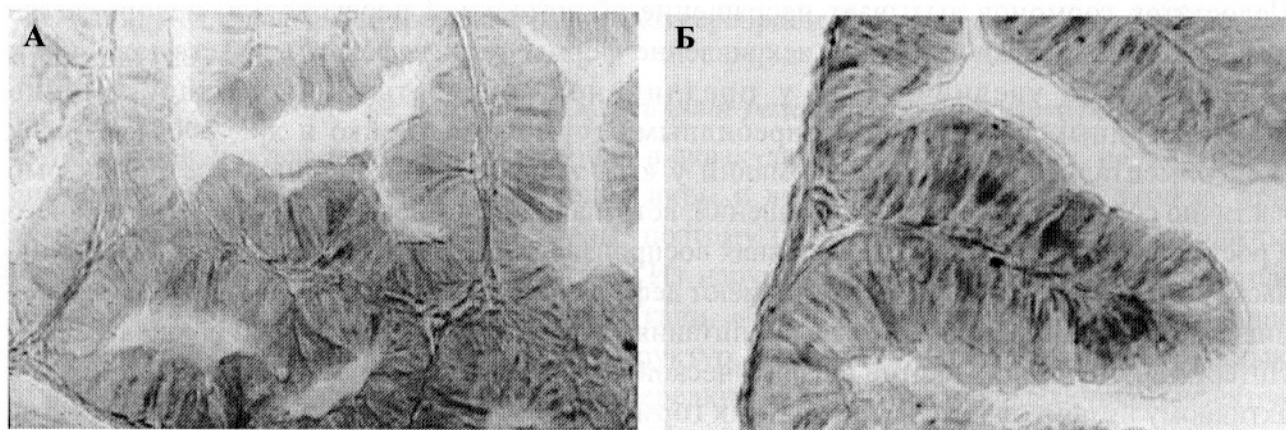
или анти тиреоидными препаратами. Они стимулируют изменения тонкой структуры мышц, клеток красной крови (Inui et al., 1995), тканей желудка и его пилорического отдела (Бойко и др., 2006; Pedersen, Falk-Petersen, 1992; Inui et al., 1995; Huang et al., 1998). В результате действия тиреоидных гормонов в личиночный период меняется рост и форма плавников (Бойко и др., 2006; Reddy, Lam, 1992; Brown, 1997), характер окраски покровных тканей (Бойко и др., 2006; Huang et al., 1998; de Jesus et al., 1998).

Недостаток тиреоидных гормонов на ранних стадиях вызывает весьма специфические нарушения. Например, обработка эмбрионов и личинок данио *Brachiodanio rerio* анти тиреоидным препаратом замедляет резорбцию желтка и тормозит развитие желудочно-кишечного тракта, плавников, хрящей нижней челюсти (Liu, Chan, 2002). У предличинок осетра при хронической обработке анти тиреоидным препаратом несколько увеличивается период резорбции желтка и одновременно растет число рыб с дефектами развития. Недостаток гормонов вызывает несращение обонятельной перегородки, недоразвитие плавников и спиральной кишки, искривление формы тела; дефекты отсутствуют или их количество не увеличивается у предличинок, обрабатываемых одновременно анти тиреоидным препаратом и тиреоидными гормонами (Бойко и др., 2006). Список экспериментально вызванных аномалий у «гипотиреоидных» личинок осетровых рыб частично совпадает с перечнем нарушений, встречающихся у некачественного, отстающего в росте и развитии потомства в условиях воспроизводства. В последнем случае достаточно часто встречаются партии, где особи имеют дефекты осевого скелета, обонятельного органа, пищеварительной системы, а с началом питания отстают в развитии и росте (Горюнова, 2000). Интересно, что у таких партий на критической стадии завершения желточного и перехода к активному питанию уровень тиреоидных гормонов (Т4) ниже, чем у личинок без дефектов (Бойко и др., 2004).

Известно, что на фоне замедленной резорбции желтка часто возникают аномалии развития пищеварительной системы в результате атипичной дифференцировки отделов кишечника (Детлаф и др., 1981). Следовательно, при любом воздействии, вызывающем угнетение метаболизма, в том числе, при недостатке тиреоидных гормонов, многократно возрастает вероятность аномалий пищеварительного отдела личинок осетровых. Но помимо этого, тиреоидные гормоны могут «прямо» влиять на формирование желудка рыб; в частности, на пролиферацию и дифференцировку клеток пилорического отдела (Pedersen, Falk-Petersen, 1992; Huang et al., 1998), в результате чего ускоряется утилизация корма (Tanaka et al., 1995). Показано, что в результате однократной стимуляции тиреоидными гормонами на критическом этапе развития у личинок происходит активизация ферментативной активности, в частности, протеаз, ферментов углеводного обмена (Kim, Brown, 2002). У осетра после однократной обработки тиреоидными гормонами увеличиваются размеры железистых клеток пилорического отдела желудка и появляются признаки их более высокой функциональной активности (рис. 2).

Обобщение результатов хронических экспериментов с гормонами свидетельствует о том, что более высокий тиреоидный статус личинок, в основном, обеспечивает потомству определенные преимущества в выживаемости и развитии (табл. 3). Все же, такое развитие не всегда протекает нормально, особенно при использовании высоких концентраций (Huang et al., 1998). Это происходит, очевидно, в результате того, что процессы развития в раннем

онтогенезе рыб обеспечивается не постоянной, а меняющейся концентрацией тиреоидных гормонов в организме. Как показали исследования, для личинок рыб не хроническое, а кратковременное воздействие является более адекватным (Бойко, 2004; Kim, Brown, 1997). В частности, для отдельных представителей осетровых видов однократная стимуляция в так называемый, второй «критический» период завершения желточного и перехода к активному питанию оказывает благоприятное воздействие на рост, выживаемость и защитные функции организма. При этом у молоди гормональный фон изменяется в сторону показателей, характерных для быстрорастущих рыб: уменьшается уровень базального кортизола, а в отношении Т3/Т4 увеличивается доля трийодтирониновой фракции (Бойко, 2004; Бойко, Корниенко, 2005). Очевидно, как и у высших животных, у рыб система регуляции роста стимулирует клеточный рост только в том случае, если тиреоидная система посредством Т3/Т4 стимулирует клеточный метаболизм (Hulbert, 2000).



**Рис. 2.** Пилорический отдел желудка осетра в возрасте 22 дня. А – контроль; Б – после обработки (ст. 44) тиреоидными гормонами (1 час). Увеличение: об. 100, ок. 10 х (иммерсия).

**Fig. 2.** Sturgeon's pyloric caeca at the age of 22 days. A – control; B – respond to the 1 hr posthatch (st. 44) immersion of the thyroid hormones.

В последнее время появились доказательства, что у рыб на начальных этапах развития наряду с источниками тиреоидных гормонов эндогенного происхождения есть альтернативный способ пополнения гормонального дефицита, который, по существу, для водных организмов является анцестральным. Личинки рыб могут увеличивать тиреоидный статус за счет зоопланктона и зообентоса, которые, в свою очередь, получают гормоны из бактерий и фитопланктона. Достаточно давно известно, что с живыми кормами в естественных условиях по пищевым цепям поступают не восполняемые другим способом в организме рыб и необходимые для развития полиненасыщенные жирные кислоты и витамины. Но в качестве «поставщиков» тиреоидных гормонов их ранее не рассматривали. Между тем, тиреоидные гормоны, содержащиеся в микроорганизмах и водорослях, являются необходимым элементом жизненного цикла многих видов морских беспозвоночных (Asteroidea и Echinoidea), поскольку регулируют их метаморфоз (Heyland et al., 2004). Ткани организмов, являющихся стартовыми живыми кормами для осетровых рыб – олигохет, *Tubifex*, дафний, *Daphnia*, личинок хирономуса, *Chironomus* могут содержать от 17 до 100 нг/г Т4 (Бойко, Корниенко, 2006). Таким образом, эти показатели в некоторых случаях выше, чем у личинок на стадии начального питания. Если учесть, что в первые дни питания личинки потребляют корм, составляющий до 50% от их массы тела, то

очевидно, что в период начального питания должен быть существенным вклад потребленных с пищей гормонов по отношению к общему количеству тиреоидных гормонов, содержащихся в организме личинок рыб.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в последние годы данные, касающиеся динамики и эффектов тиреоидных гормонов у рыб на ранних стадиях развития заставляют пересмотреть взгляды на них как не имеющих особого интереса для индустриального выращивания. В зарубежных исследованиях тиреоидные гормоны являются предметом пристального внимания и рассматриваются как способ предотвращения аномалий, синхронизации роста и развития у культивируемых видов рыб. Круг исследуемых видов и проблем исследования необходимо расширить с учетом требований отечественной аквакультуры, в частности, осетроводства. У осетровых рыб тиреоидные гормоны особенно необходимы на «критических», переходных стадиях развития, поэтому на этом этапе необходимо предусмотреть комплекс мер, направленный на снижение гормонального дефицита. В первую очередь, это минимизация негативных воздействий в период получения и подращивания потомства. Для ослабленного потомства целесообразно **применение корректирующих гормональных воздействий**. Необходимо продолжить работы по уточнению приемлемых дозировок в применении к каждому виду, решить вопросы пополнения гормонального дефицита на стадии начального питания, а также изучить более отдаленные эффекты гормонального воздействия. Отдельный интерес представляет исследование стрессоустойчивости личинок и молоди с различным тиреоидным статусом. Для уточнения механизмов действия тиреоидных гормонов в тканях эмбрионов и личинок рыб перспективно использование современных молекулярно-генетических методов исследований.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Акимова Н.В., Рубан Г.И.* Систематизация нарушений воспроизводства осетровых (*Acipenseridae*) при антропогенном воздействии // Вопросы ихтиологии. 1996. Т. 36. №1. С. 65-80.
- Бойко Н.Е.* Динамика тиреоидных гормонов в эмбриогенезе и раннем онтогенезе осетра. Сб. научн. тр. АзНИИРХ. Основные проблемы рыбного хозяйства и охраны рыбохозяйственных водоемов Азово-Черноморского бассейна. Ростов-на-Дону: Молот, 1997. С. 283-288.
- Бойко Н.Е.* Изучение последствий тиреоидных гормонов и кортизола на рост, тиреоидный статус и показатели крови молоди осетра // Вопросы рыболовства. 2004. Т. 5. №3(19). С. 500-513.
- Бойко Н.Е., Воробьева О.А., Григорьян Р.А., Корниенко Г.Г.* Динамика тиреоидных гормонов на ранних стадиях развития осетра *Acipenser gueldenstaedtii* Brandt // Журнал эвол. биохим. и физиол. 2004. Т. 40. №2. С. 142-146.
- Бойко Н.Е., Воробьева О.А., Корниенко Г.Г., Рудницкая О.А., Ружинская Л.П.* Дефекты развития предличинок осетра при гипо- и гипертиреозе. Сб. научн. тр. АзНИИРХ Основные проблемы рыбного хозяйства и охраны рыбохозяйственных водоемов Азово-Черноморского бассейна. Ростов-на-Дону: Медиаполис, 2006. С. 292-301.
- Бойко Н.Е., Григорьян Р.А.* Влияние тиреоидных гормонов на запечатление химических сигналов в раннем онтогенезе осетра *Acipenser gueldenstaedtii* Brandt // Журнал эвол. биохим. и физиол. 2002. Т. 38. №2. С. 169-172.

Бойко Н.Е., Григорьян Р.А., Чихачев А.С. Обонятельный импринтинг молоди осетра // Журнал эвол. биохим. и физиол. 1993. Т. 29. №5-6. С. 509-514.

Бойко Н.Е., Корниенко Г.Г. Тиреоидные гормоны в яйцеклетках и развивающихся эмбрионах азовского осетра, *Acipenser gueldenstaedtii*. Наука Кубани. 2000. №5(2). С. 31-36.

Бойко Н.Е., Корниенко Г.Г. Изменение реакции личинок осетра на стрессорное воздействие после обработки тиреоидными гормонами и кортизолом. Тез. докл. межд. научн. конф. «Нейроэндокринология 2005». СПб., 2005. С. 32-33.

Бойко Н.Е., Корниенко Г.Г. Механизмы поддержания тиреоидного статуса в раннем онтогенезе осетра. Современные климатические и экосистемные процессы в уязвимых природных зонах. Тез. докл. межд. научн. конф. Ростов-на-Дону, 2006. С. 35-37.

Бойко Н.Е., Чихачев А.С. Динамика тироксина в раннем онтогенезе русского осетра. Экологические морфофункциональные основы адаптации гидробионтов. Тез. докл. симп., посв. 90-летию со дня рождения проф. Н.Л. Гербильского. Л., 1990. С. 30.

Горюнова В.Б., Шагаева В.Г., Никольская М.П. Анализ аномалий строения личинок и молоди осетровых рыб Волго-Каспийского бассейна в условиях искусственного воспроизводства // Вопросы ихтиологии. 2000. Т. 40. №6. С. 804-809.

Детлаф Т.А., Гинзбург А.С., Шмальгаузен О.И. Развитие осетровых рыб. М.: Наука, 1981. 224 с.

Дорошева Н.Г. Количественная динамика гормонов при созревании Азовского осетра. Тез. докл. VII всесоюзн. конф. экологической физиологии рыб. 1989. С. 117.

Яковлева И.В. Гистогенез щитовидной железы и гипофиза осетра в связи с этапами личиночного периода. В кн.: Проблемы современной эмбриологии. М.: МГУ, 1964. С. 236-242.

Яковлева И.В. Нейроэндокринологические аспекты раннего онтогенеза круглоротых и рыб. СПб.: Петрополис, 2000. 131 с.

Boiko N.E. The effect of hexachloran and mineral oil on the dynamics of thyroid hormones in larvae of the russian sturgeon, *Acipenser gueldenstaedtii* Brandt // Journal Environmental Protection and Ecology. 2003. V. 4. №1. Pp.128-133.

Brown C.L., Bern H.A. Thyroid hormones in early development with special reference to teleost fish. In: Development, Maturation and Senescence of Neuroendocrine Systems: A Comparative Approach, ed. by M.P. Schreibman and C.G. Scanes. Academic Press. New York, 1989. Pp. 289-306.

Brown C.L., Nucez J.M. Hormone actions and applications in embryogenesis. Perspectives in Comparative Endocrinology. Nat. Res. Council Canada. 1994. 339 p.

Brown C.L., Sullivan H., Bern A., Dickhoff W.W. Occurrence of thyroid hormones in early developmental stages of teleost fish // Am. Fish Soc. Symp. 1987. V. 2. Pp. 144-150.

Brown D.D. The role of thyroid hormone in zebrafish and axolotl development // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. V. 94. Pp. 3011-13016.

Carnevali O., Mosconi G., Roncarati A., Belvedere P., Limatola E., Polzonetti-Magni A.M. Yolk protein changes during oocyte growth in European sea bass *Dicentrarchus labrax* L. // J. Appl. Ichthyol. 1999. V. 9. Pp. 175-184.

Davis P.J., Tillmann H.C., Davis F.B., Wehling M. Comparison of the mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone and steroid hormones // J. Endocrinol. Invest. 2002. V. 25. №4. Pp. 377-388.

de Jesus E.G. Thyroid hormone surges during milkfish metamorphosis // Israeli J. Aquaculture. 1994. V. 46. №2. Pp. 59-63.

- de Jesus E.G., Toledo J.D., Simpas M.S.* Thyroid hormones promote early metamorphosis in grouper (*Epinephelus coioides*) larvae // Gen. Comp. Endocrinol. 1998. V. 112. Pp. 10-16.
- de Luze A., Leloup J., Papkoff H., Kikujama S., Kawaushi H.* Effects of vertebrate prolactins and growth hormone on thyroxine 5' monodeiodination in the eel, *Anguilla anguilla* L.: a potential bioassay for growth hormone // Gen. Comp. Endocrinol. 1989. V. 73. Pp. 186-193.
- Denver R.J.* Proximate mechanisms of phenotypic plasticity in amphibian metamorphosis // Am. Zool. 1997. V. 37. Pp. 172-184.
- Eales J.G.* The peripheral metabolism of thyroid hormones and regulation of thyroidal status in poikilotherms // Can. J. Zool. 1985. V. 63. Pp. 1217-1231.
- Grandi M., Chicca D.* Early development of the pituitary gland in *Acipenser naccarii* (Chondrostei, Acipenseriformes): an immunocytochemical study // Anatomy and Embryology. 2004. V. 208. №4. Pp. 311-321.
- Greenblatt M., Brown C.L., Lee M., Dauder S., Bern H.A.* Changes in thyroid hormone levels in eggs and larvae and iodide uptake by eggs of coho and chinook salmon, *Oncorhynchus kisutch* and *O. tshawytscha* // Fish Physiol. Bioch. 1989. V. 6. Pp. 261-278.
- Heyland A., Hodin J., Reitzel A.M.* Hormone signaling in evolution and development: a non-model system approach // BioEssays. 2004. V. 27. Pp. 64-75.
- Huang L., Miwa S., Bengtson D.A., Specker J.L.* Effect of triiodothyronine on stomach formation and pigmentation of larval striped bass, *Morone saxatilis* // J. Exp. Zool. 1998. V. 280. Pp. 231-237.
- Hulbert A.J.* Thyroid hormones and their effects: a new perspective // Biol. Rev. 2000. V. 75. Pp. 519-631.
- Inui Y., Yamano K., Miwa S.* The role of thyroid hormone in tissue development in metamorphosing flounder. Aquaculture. 1995. V. 135. Pp. 87-98.
- Kim B.G., Brown C.L.* Hormonal manipulation of digestive enzyme ontogeny in marine larval fishes - effects on digestive enzymes // UJNR Technical Report. 2002. №28. Pp. 47-55.
- Kim B.G., Brown C.L.* Interaction of cortisol and thyroid hormone in the larval development of pacific threadfin // Amer. Zool. 1997. V. 37. Pp. 470-481.
- Kobuke L., Specker J.L., Bern H.A.* Thyroxine content in eggs and larvae of coho salmon, *Oncorhynchus kisutch* // J. Exp. Zool. 1987. V. 242. Pp. 89-94.
- Leatherland J.F., Lin L., Down N.E., Donaldson E.M.* Thyroid hormone content of eggs and early developmental stages of five *Oncorhynchus spesies* // Can. J. Fish. Aquat. Sci. 1989a. V. 46. Pp. 2140-2145.
- Leatherland J.F., Lin L., Down N.E., Donaldson E.M.* Thyroid hormone content of eggs and early developmental stages of three stocks of goitred coho salmon, *Oncorhynchus kisutch* from the Great Lakes of North America, and a comparison with a stock from British Columbia // Can. J. Fish. Aquat. Sci. 1989b. V. 46. Pp. 2146-2152.
- Leiner K.A., MacKenzi D.S.* Central regulation of thyroidal status in a teleost fish: Nutrient stimulation of T4 secretion and negative feedback of T3 // J. Exp. Zool. 2003. V. 298A. №1. Pp. 32-43.
- Liu Y.W., Chan W.K.* Thyroid hormones are important for embryonic to larval transitory phase in zebrafish // Differentiation. 2002. V. 70. №1. Pp. 36-45.
- Mellinger J.* Le role des hormones thyroïdiennes dans le developpement des poissons // Bull. Soc. Zool. Fr. 1994. V. 119. №4. Pp. 315-324.
- Miwa S., Inui Y.* Histological changes in the pituitary-thyroid axis during spontaneous and artificially-induced metamorphosis of larva of the flounder, *Paralichthys olivaceus* // Cell Tissue Res. 1987. V. 249. Pp. 117-123.

*Oppenheimer J.H., Schwartz H.L.* Molecular Basis of Thyroid Hormone-Dependent Brain Development // *Endocrine Reviews*. 1997. V. 18. №4. Pp. 462-475.

*Pedersen T., Falk-Petersen I.B.* Morphological changes during metamorphosis in cod *Gadus morhua* L., with particular reference to the development of the stomach and pyloric caeca // *J. Fish. Biol.* 1992. V. 41. Pp. 449-461.

*Reddy P.K., Lam T.J.* Effect of thyroid hormones on morphogenesis and growth of larvae and fry of telescopic-eye black goldfish, *Carassius auratus* // *Aquaculture* 1992. V. 107. Pp. 383-394.

*Sampath-Kumar R., Byers R.E., Munro A.D., Lam T.J.* Profile of cortisol during the ontogeny of the Asian seabass, *Lateolabrax niloticus* // *Aquaculture*. 1995. V. 132. Pp. 349-359.

*Schreiber A.M., Specker J.L.* Metamorphosis in the summer flounder, *Paralichthys dentatus*: stage-specific developmental response to altered thyroid status // *Gen. Comp. Endocrinol.* 1998. V. 111. Pp. 156-166.

*Scholz A.T., White R.J., Tilson M.B., Miller J.L., Kunttgen K.N.* Evaluation of thyroxine content in egg and larval pallid sturgeon, *Scaphirhynchus albus* (Forbes and Richardson, 1905), as a potential indicator of imprint timing In: *Pallid Sturgeon recovery update - the latest research and management actions for recovery*. Ed. S. Krentz. 2000. №11. 77 p.

*Specker J.L., Sullivan C.V.* Vitellogenesis in fishes: Status and perspectives In: *Perspectives in Comparative Endocrinology*, K.G. Davey, R.E. Peter and S.S. Tobe eds. National Research Council of Canada, Ottawa, 1994. Pp. 304-315.

*Sullivan G.V., Iwamoto R.N., Dickhoff W.W.* Thyroid hormones in blood plasma of developing salmon embryos // *Gen. Comp. Endocrinol.* 1987. V. 65. Pp. 337-345.

*Tagawa M., Tanaka M., Matsumoto S., Hirano T.* Thyroid hormones in eggs of various freshwater, marine and diadromous teleosts and their changes during egg development // *Fish Physiol. Biochem.* 1990. V. 8. Pp. 515-520.

*Tagawa M., Brown C.L.* Entry of thyroid hormones into tilapia oocytes // *Comp. Biochem. Physiol.* 2001. V. 129. Pp. 605-611.

*Tanaka M., Tanangonan J.B., Tagawa M. et al.* Development of the pituitary, thyroid and interrenal glands and applications of endocrinology to the improved rearing of marine fish larvae // *Aquaculture*. 1995. V. 135. Pp. 111-126.

*Tilson M.B., Scholz A.T., White R.J., Galloway H.* Thyroid induced chemical imprinting in early life stages assessment of smoltification in kokanee salmon hatcheries // *Annual Report*. Prepared for Bonneville Power Administration. Portland, Oregon, 1994.

*Wendl T., Lun K., Mione M., Favor J., Brand M., Wilson S.W., Rohr K.B.* Pax 2.1 is required for the development of thyroid follicles in zebrafish // *Development*. 2002. V. 129. Pp. 3751-3760.

*Yamano K.* The role of thyroid hormone in fish development with reference to aquaculture // *JARQ*. 2005. V. 39. №3. Pp. 161-168.

*Yamano K., Tagawa M., de Jesus E.G., Hirano T., Miwa S., Inui Y.* Changes in whole body concentrations of thyroid hormones and cortisol in metamorphosing conger eel // *J. Comp. Physiol.* 1991. V. 161. Pp. 371-375.

## THYROID HORMONES AT EARLY STAGES OF THE DEVELOPMENT OF FISHES AND THEIR CHALLENGE IN FISH CULTIVATION

© 2008 y. N.E. Boiko

*Research Institute of the Azov Sea Fishery Problems, Rostov-on-Don*

Thyroid hormones assist at fish eggs and embryos. They are necessary since the very early development stages, but, however, their mechanism of action is still unknown. Due to the study of thyroid hormone effects at cultivated fish species, we succeeded in the comprehension of their influence to the posterity features (morphogenesis, survival, growth of larvae). We also covered their preadaptation role in the «critical» development stages, and that seems to be very challenging in the field of fish cultivation.