3. Aksenov A. V., Smirnov A. N., Magedov I. V., Reisenauer M. R., Aksenov N. A. [et al.]. Activity of 2 Aryl-2-(3-indolyl) acetohydroxamates against Drug-Resistant Cancer Cells. *J. Med. Chem.* 2015;58:2206-2220.
4. Aksenov A. V., Smirnov A. N., Aksenov N. A., Bijieva A. S., Aksenova I. V., Rubin M. Benzimidazoles and benzoxazoles via the nucleophilic addition of anilines to nitroalkanes. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2015;13:4289-4295.
5. Базиков И. А., Бейер Э. В., Мальцев А. Н., Гоптарева Е. А., Малинина Н. И. [и др.]. Исследование кардиотоксичности ниосомальной формы доксорубина. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(3):421-424. [Bazikov I. A., Beyer E. V., Maltsev A. N., Goptareva Ye. A., Malinina N. I. [et al.]. Investigation of the cardiotoxicity of the niosomal form of doxorubicin. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(3):421-424. (In Russ.)].
6. Базиков И. А., Мальцев А. Н., Зеленский В. А., Королькова В. И., Калинкина Н. И., Гоптарева Е. А. Антимикробная активность ниосомального геля с доксорубином в комплексном лечении меланомы челюстно-лицевой области. *Бактериология*. 2017;2(1):61-65. [Bazikov I. A., Maltsev A. N., Zelensky V. A., Korolkova V. I., Kalinkina N. I., Goptareva Ye. A. Antimicrobial activity of niosomal gel with doxorubicin in the complex treatment of melanoma of the maxillofacial region. *Bacteriology*. 2017;2(1):61-65. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Базиков Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии; тел.: (8652)352475, 89188664027; e-mail: bazikov@list.ru

Мальцев Александр Николаевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биотехнологии активных веществ; тел.: (8652)352475, 89054172205; e-mail: maltsev7@rambler.ru

Боташева Валентина Салиховна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией патоморфологии центра персонализированной медицины; тел.: (8652)713467; e-mail: patanatomy@stigma.ru

Аксёнов Александр Викторович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии; тел.: 89187430255; e-mail: k-bochem-ord@stavs.ru

Корниенко Александр Викторович, кандидат медицинских наук, доцент отдела химии и биохимии; тел.: (5122)453632; e-mail: a_k76@txstate.edu

Королькова Виолетта Игоревна, аспирант

Базиков Филипп Игоревич, студент бакалавриата молекулярной биологии факультета естественных наук; тел.: (4207)78049505; e-mail: filippbazikov@gmail.com

© Коллектив авторов, 2019

УДК 577.125/.152.6

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14167>

ISSN – 2073-8137

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ТИМУСЕ КРЫС, ПОДВЕРГАВШИХСЯ АНТЕНАТАЛЬНОМУ И ПОСТНАТАЛЬНОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ЭНДОКРИННОГО ДИСРАПТОРА ДИХЛОРОДИФЕНИЛТРИХЛОРЕТАНА

Н. В. Яглова¹, Э. С. Цомартова², С. С. Обернихин¹, С. В. Назимова¹,
В. В. Яглов¹, Е. В. Черешнева², М. Ю. Иванова², С. Л. Кузнецов²

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

CHANGE IN PROLIFERATIVE PROCESSES IN THYMUS OF RATS AFFECTED BY ANTENATAL AND POSTNATAL INFLUENCE OF THE DICHLORODIPHENYLTRICHLOROETHANE ENDOCRINE DISRAPTOR

Yaglova N. V.¹, Tsomartova E. S.², Obernikhin S. S.¹, Nazimova S. V.¹, Yaglov V. V.¹,
Chereshneva E. V.², Ivanova M. Yu.², Kuznetsov S. L.²

¹ Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), Russian Federation

Проведено комплексное иммуногистохимическое и радиоизотопное изучение пролиферации тимоцитов самцов крыс Вистар, развивавшихся в условиях антенатального и постнатального воздействия низких доз эндокринного дисраптора дихлордифенилтрихлорэтана, в различные периоды постнатального онтогенеза. Установлено, что про-

лиферация тимоцитов у новорожденных крыс и крыс в подсосном периоде ниже контрольных значений. К периоду полового созревания естественные темпы снижения пролиферативной активности становятся менее выраженными, вследствие чего пролиферативные процессы в паренхиме тимуса протекают более активно, что свидетельствует об изменении программы постнатального развития органа эндокринным дисраптором.

Ключевые слова: тимус, эндокринный дисраптор, ДДТ, пролиферация

A comprehensive immunohistochemical and radioisotope study of the proliferation of thymocytes in male Wistar rats that developed under the conditions of antenatal and postnatal exposure to low doses of dichlorodiphenyl trichloroethane endocrine disruptor was carried out at different periods of postnatal ontogenesis. It was found that the proliferation of thymocytes in newborn rats and rats in the suction period is lower than the control values. By puberty, the natural rate of decrease in proliferative activity becomes less pronounced, as a result of which proliferative processes in the thymus parenchyma proceed more actively, which indicates a change in the program of postnatal organ development by the endocrine disruptor.

Keywords: thymus, endocrine disrupter, DDT, proliferation

Для цитирования: Яглова Н. В., Цомартова Э. С., Обернихин С. С., Назимова С. В., Яглов В. В., Черешнева Е. В., Иванова М. Ю., Кузнецов С. Л. ИЗМЕНЕНИЕ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ТИМУСЕ КРЫС, ПОДВЕРГАВШИХСЯ АНТЕНАТАЛЬНОМУ И ПОСТНАТАЛЬНОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ЭНДОКРИННОГО ДИСРАПТОРА ДИХЛОРОДИФЕНИЛТРИХЛОРЕТАНА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(4):676-681. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14167>

For citation: Yaglova N. V., Tsomartova E. S., Obernikhin S. S., Nazimova S. V., Yaglov V. V., Cheresheva E. V., Ivanova M. Yu., Kuznetsov S. L. CHANGE IN PROLIFERATIVE PROCESSES IN THYMUS OF RATS AFFECTED BY ANTENATAL AND POSTNATAL INFLUENCE OF THE DICHLORODIPHENYLTRICHLOROETHANE ENDOCRINE DISRAPTOR. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(4):676-681. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14167> (In Russ.)

ДДТ – дихлордифенилтрихлорэтан

Воздействие эндокринных дисрапторов на развивающийся организм – глобальная проблема современной медицины, обусловленная в первую очередь масштабностью воздействия этих соединений и высокими рисками для здоровья населения, так как дисрапторы изменяют не только функцию желез внутренней секреции, но и влияют на морфогенетические процессы в организме [1, 2]. Воздействие дисрапторов во внутриутробном периоде способно приводить к нарушению развития органов, закреплению этих изменений в геноме и передаче их по наследству [3]. Несомненно, что воздействие эндокринных дисрапторов вносит немалый вклад в увеличение заболеваемости, в том числе за счет нарушений функционирования органов иммунной защиты [4, 5]. Среди эндокринных дисрапторов одно из первых мест по распространенности занимает дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) – пестицид, широко использовавшийся в сельском хозяйстве в прошлом и активно применяемый и в настоящее время в борьбе с трансмиссивными заболеваниями, что обуславливает его постоянное низкодозовое воздействие на население планеты [6]. ДДТ проникает через гистогематические барьеры, в том числе и плацентарный барьер, а также экскретируется с молоком, что делает уязвимым для его действия антенатальный и ранние этапы постнатального развития организма [4]. В предыдущих работах мы выявили способность низкодозового воздействия ДДТ нарушать функционирование щитовидной и надпочечных желез, а также изменять гистофизиологию органов иммунной системы [7, 8, 9]. Тимус является центральным звеном иммунной защиты организма. Его формирование и функционирование на ранних этапах онтогенеза обуславливает параметры развития периферических органов лимфоидной системы, таких как селезенка, лимфатические узлы, лимфоидные образования желудочно-кишечного тракта и др.

Целью настоящего исследования было изучение пролиферативных процессов в тимусе крыс, развивавшихся в условиях антенатального и постнатального воздействия низких доз ДДТ.

Материал и методы. Объектом исследования было мужское потомство ($n=51$) самок крыс Вистар, потреблявших вместо питьевой воды водный раствор о,п,-ДДТ («Sigma-Aldrich», США) с момента ссаживания с самцами в течение всей беременности и периода лактации. Затем потомство было переведено на самостоятельное вскармливание с заменой питьевой воды на аналогичный раствор ДДТ. Потребление ДДТ беременными самками составляло $2,70 \pm 0,19$ мкг/кг/сут, во время лактации – $2,47 \pm 0,11$ мкг/кг/сут, самостоятельное потребление потомством – $2,90 \pm 0,13$ мкг/кг/сут, что соответствует фоновому воздействию ДДТ на организм путем потребления его с пищевыми продуктами [10]. В качестве контрольной группы ($n=36$) использовали мужское потомство интактных самок. Животных выводили из эксперимента передозировкой золетила («Virbac Sante Animale», Франция) в различные этапы постнатального онтогенеза: новорожденности (1-е сутки), подсосном (7-е сутки) и пубертатном (42-е сутки). Тимэктомию производили в стерильных условиях. Определяли массу органа с помощью аналитических весов. Одну долю тимуса использовали для определения пролиферации тимоцитов *ex tempore* по известной методике [11]. Для этого долю тимуса гомогенизировали в охлажденной среде RPMI 1640 стеклянным гомогенизатором. После освобождения от фрагментов ткани и многократной отмывки путем центрифугирования подсчитывали количество клеток в камере Горяева и определяли процент погибших клеток по методу Шрека. 2×10^5 клеток вносили в лунки планшета для определения 4-часовой пролиферации, добавляли ^3H -тимидин (1мКи/лунку). Включение меченого тимидина определяли на β-счетчике («LKB» Швеция).

Вторую долю тимуса фиксировали в растворе Буена. После гистологической проводки изготавливали

ли парафиновые блоки. Срезы монтировали на стекла с адгезивным покрытием «Menzel Superfrost» («Биовитрум», Россия). Изучение пролиферации в тимусе производили методом иммуногистохимии с использованием антител к Ki-67 («Cell Marque», США) и набора для визуализации «UltraVision LP Detection System» («ThermoScientific», США). Оценку пролиферации в препаратах проводили с помощью морфометрической программы «ImageScope» («Leica Microsystems», Германия). Определяли ширину субкапсулярного слоя Ki-67-позитивных лимфобластов, процент Ki-67-позитивных тимоцитов в более глубоких слоях коркового вещества, а также в мозговом веществе.

Эксперимент выполнен в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267) и законом «О защите животных от жестокого обращения» от 01.12.1999, с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, утвержденными приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.1977, положительным заключением этического комитета НИИ морфологии человека.

Статистический анализ проводили с помощью программы «Statistica 7.0» («Statsoft», США). Центральные тенденции и рассеяние признаков вследствие соответствия их типа распределения нормальному описывали средним значением и ошибкой среднего значения ($M \pm m$). Сравнение независимых групп проводили с помощью t-критерия Стьюдента с учетом значений критерия Левена о равенстве дисперсий и χ^2 . Критическим уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Масса тимуса крыс контрольной группы значительно увеличилась от первых суток постнатального развития до пубертатного периода. Аналогичная динамика выявлена у крыс, развивавшихся в условиях воздействия эндокринного дисраптора (рис. 1). Статистически значимых различий в массе органа у контрольной и опытной групп не выявлено, но в пубертатном периоде у животных, подвергавшихся воздействию низких доз ДДТ, отмечено небольшое превышение контрольных значений.

Рис. 1. Изменение массы тимуса в постнатальном развитии крыс контрольной группы и развивавшихся в условиях воздействия низких доз ДДТ.

Примечание: ^ – статистически значимые отличия от предыдущего срока исследования

Изучение гистотопографии пролиферативных процессов выявило большое количество Ki-67-позитивных тимоцитов у новорожденных крыс контрольной группы в корковом веществе, особенно его наружной части, представленной субкапсулярно рас-

положенными лимфобластами (рис. 2, а). Под субкапсулярным слоем Ki-67-позитивные лимфоциты располагались диффузно, но их численность уменьшалась по мере удаления от наружной части коркового вещества в его более глубокие участки (рис. 2, б). В мозговом веществе также были обнаружены Ki-67-позитивные лимфоциты. Их процент был аналогичен таковому в глубоких участках коркового вещества (рис. 2, в).

Рис. 2. Гистотопографическое определение интенсивности пролиферативных процессов в тимусе крыс: а – ширина субкапсулярного слоя Ki-67-позитивных лимфобластов; б – процент Ki-67-позитивных тимоцитов в глубоких слоях коркового вещества; в – процент Ki-67-позитивных тимоцитов в глубоких слоях мозгового вещества

У новорожденных крыс, развивавшихся при воздействии низких доз ДДТ, под капсулой обнаруживалось безэпителиальное пространство, в котором встречались единичные Ki-67-позитивные лимфоциты. Под безэпителиальным пространством располагался слой Ki-67-позитивных лимфобластов, ширина которого не отличалась от значений контрольной группы (рис. 2, а). В более глубоких слоях коркового вещества также встречались Ki-67-позитивные лимфоциты. Их численность была меньше, чем в кон-

трольной группе, но эти отличия не были статистически значимыми (рис. 2, б). В мозговом веществе процент Ki-67-позитивных лимфоцитов был аналогичен соответствующему значению в корковом веществе. Но в отличие от коркового вещества он был статистически значимо ниже соответствующих значений контрольной группы (рис. 2, в).

У новорожденных крыс контрольной группы выявлены высокие значения пролиферации *ex tempore* клеток тимуса. У новорожденных крыс, развивавшихся при низкодозовом воздействии ДДТ, пролиферация была ниже контрольных значений (рис. 3).

У 7-дневных крыс контрольной группы, находящихся на молочном вскармливании, отмечено двукратное уменьшение ширины слоя делящихся лимфобластов по сравнению с первыми сутками после рождения (рис. 2, а). В обнаруживаемых безэпителиальных пространствах также встречались делящиеся лимфоциты. Численность Ki-67-позитивных лимфоцитов в глубоких слоях коркового вещества была больше, чем у новорожденных, но эти различия не достигли статистической значимости (рис. 2, б). Аналогичные изменения выявлены и в мозговом веществе (рис. 2, в).

У крыс, развивавшихся при воздействии эндокринного дисраптора, в подсосном периоде ширина слоя субкапсулярно расположенных Ki-67-позитивных лимфобластов уменьшилась на треть по сравнению с новорожденными и не имела отличий от соответствующих контрольных значений (рис. 2, а). В безэпителиальных пространствах делящиеся лимфоциты встречались крайне редко. Под слоем лимфобластов диффузно располагались Ki-67-позитивные клетки, численность которых не изменялась по сравнению с предыдущим периодом. В мозговом веществе выявлено 1,5-кратное увеличение численности делящихся лимфоцитов, чего не наблюдалось у животных в контроле. При сравнении с показателями контрольной группы аналогичного возраста выявлено уменьшение процента Ki-67-позитивных лимфоцитов в корковом и мозговом веществе (рис. 2, б, в).

В подсосном периоде у крыс контрольной группы значения пролиферации *ex tempore* уменьшились. Аналогичные изменения наблюдались и у крыс экспериментальной группы. Но пролиферация клеток тимуса у крыс, развивавшихся при воздействии эндокринного дисраптора, была значительно меньше возрастного контроля (рис. 3).

В периоде полового созревания у крыс контрольной группы выявлено значительно меньшее число Ki-67-позитивных лимфоцитов в тимусе. По сравнению с подсосным периодом исследования ширина субкапсулярного слоя делящихся лимфобластов уменьшилась на треть (рис. 2, а). Доля Ki-67-позитивных лимфоцитов в более глубоких слоях коркового вещества уменьшилась вдвое, а в мозговом веществе – вчетверо (рис. 2, б, в).

У крыс, развивавшихся при воздействии низких доз ДДТ, ширина слоя делящихся лимфобластов также уменьшилась на треть по сравнению с предыдущим возрастным периодом, превышение контрольных значений на данном этапе стало статистически значимым (рис. 2, а). Процент Ki-67-позитивных лимфоцитов в более глубоких слоях коркового вещества был значительно больше контрольных значений. Также в отличие от контрольной группы уменьшения значений этого показателя по сравнению с предыдущим сроком исследования не наблюдалось (рис. 2, б). В мозговом веществе процент Ki-67-позитивных лимфоцитов уменьшился менее чем в два раза по сравнению с подсосным периодом, а по срав-

нению с контрольной группой аналогичного возраста этот показатель был в полтора раза больше (рис. 2, в).

В пубертатном периоде пролиферация *ex tempore* клеток тимуса крыс контрольной группы имела более низкие значения, чем в подсосном возрасте. У крыс, развивавшихся при воздействии эндокринного дисраптора, этот показатель не изменялся, вследствие чего он сравнивался со значениями контрольной группы аналогичного возраста (рис. 3).

Рис. 3. Изменение пролиферации *ex tempore* тимоцитов в постнатальном развитии крыс контрольной группы и развивавшихся в условиях воздействия низких доз ДДТ.

Примечание: * – статистически значимые отличия от контрольной группы; ^ – от предыдущего срока исследования

Результаты иммуногистохимического выявления делящихся тимоцитов по экспрессии маркера Ki-67 показали, что пролиферативные процессы происходили и в корковом и мозговом веществе тимуса. Наиболее активно пролиферировали тимоциты субкапсулярного слоя. В глубоких слоях коркового вещества делящиеся тимоциты встречались реже. Эти гистопографические особенности пролиферативных процессов были характерны как для животных контрольной группы, так и для развивавшихся в условиях воздействия эндокринного дисраптора и изменялись в постнатальном развитии в основном по количественным показателям. Динамика ширины субкапсулярного слоя лимфобластов и процента Ki-67-позитивных тимоцитов в мозговом веществе характеризовалась уменьшением значений с возрастом и у контрольных, и у опытных животных. Но особенностью последних было отсутствие возрастной динамики числа Ki-67-позитивных тимоцитов в корковом веществе. Определение пролиферации *ex tempore*, позволяющей определить интенсивность деления клеток в режиме реального времени, показало закономерное снижение числа делящихся тимоцитов по мере развития органа в контрольной и опытной группах. Но в каждом из возрастных периодов были выявлены особенности, свидетельствующие об изменении процессов пролиферации тимоцитов крыс, подвергавшихся пренатальному и постнатальному воздействию дисраптора.

У новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия эндокринного дисраптора, выявлены меньшая интенсивность пролиферации тимоцитов в мозговом веществе и меньшие значения пролиферации *ex tempore*. В подсосном периоде эти отличия сохранялись, и снижение пролиферации *ex tempore* стало более выраженным, так как уменьшение процента делящихся тимоцитов наблюдалось уже не только в мозговом, но и корковом веществе. Ширина слоя лимфобластов не была аналогична контрольным значениям

ям, но, в отличие от животных контрольной группы, у новорожденных он находился под широким безэпителиальным пространством, которое в контроле сформировалось позже и в котором пролиферация клеток была низкой. У животных, развивавшихся в условиях воздействия эндокринного дисраптора, в подсосном периоде снижение пролиферации происходило быстрее, чем у контрольных животных, а к пубертатному периоду динамика отсутствовала, и показатели пролиферации их тиморе не отличались от контрольных значений, то есть была нарушена программа постнатального морфогенеза. Превышение контрольных значений по таким показателям, как толщина слоя лимфобластов, содержание делящихся клеток в корковом и мозговом веществе, а также небольшое увеличение массы органа наиболее вероятно связаны с переходом большего числа клеток из синтетической фазы клеточного цикла, в которой клетки активно включают тимидиновую метку, в премитотическую. Результаты исследования показывают, что пренатальное и постнатальное воздействие дисраптора замедляет темпы развития тимуса. Сохранение высокой пролиферативной активности может приводить к замедлению процессов дифференцировки Т-клеток. В свою очередь, это указывает на изменение транскрипционной регуляции морфогенеза, что может быть следствием как нарушения сигналинга гормонов,

обусловленного дисрапторным действием на функционирование эндокринной системы, так и возникать вследствие изменения метилирования ДНК [12]. Это отличает животных, развивавшихся в условиях воздействия дисраптора, от подвергавшихся аналогичному низкодозовому воздействию в половозрелом возрасте, так как у последних происходило повышение пролиферации их тиморе в ответ на активацию апоптоза и ее последующее ингибирование, обусловившее ускоренную инволюцию тимуса [9, 13].

Закключение. Развитие организма в условиях постоянного воздействия эндокринного дисраптора как в антенатальном, так и в постнатальном периодах влияет на интенсивность пролиферативных процессов в тимусе крыс. Наибольшие изменения пролиферации тимоцитов наблюдаются в глубоких слоях коркового вещества. К периоду полового созревания отмечается замедление темпов снижения пролиферативной активности, что связано с большим содержанием лимфобластов в субкапсулярном слое коркового вещества и делящихся тимоцитов в глубоких слоях коркового вещества. Полученные данные указывают на потенциальный риск изменений формирования периферических лимфоидных органов и функционирования иммунной защиты.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Sifakis S., Androustopoulos V. P., Tsatsakis A. M., Spandidos D. A. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2017;51:56-70. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.02.024>
2. Street M. E., Angelini S., Bernasconi S., Burgio E., Cassio A. [et al.]. Current knowledge on endocrine disrupting chemicals (EDCs) from animal biology to humans, from pregnancy to adulthood: highlights from a national Italian meeting. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:1647. <https://doi.org/10.3390/ijms19061647>
3. Horan T. S., Marre A., Hassold T., Lawson C., Hunt P. A. Germine and reproductive tract effects intensify in male mice with successive generations of estrogenic exposure. *PLoS Genet.* 2017;13:e1006885. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006885>
4. Gore A. C., Chappell V. A., Fenton S. E., Flaws J. A., Nadal A. [et al.]. EDC-2, The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr. Rev.* 2015;36:E1-E150. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>
5. Heindel J. J., vom Saal F. S., Blumberg B., Bovolenta P., Calamandrei G. [et al.]. Parma consensus statement on metabolic disruptors. *Environ. Health.* 2015;14:54. <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0042-7>
6. Verner M.-A., Chevrier J., Ngueta J., Rauch S., Bornman R., Eskenazi B. Early-life exposure to p,p'-DDT and p,p'-DDE in South African children participating in the VHEM study: An assessment using repeated serum measurements and pharmacokinetic modeling. *Environment International.* 2018;119:478-484. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.010>
7. Яглова Н. В., Яглов В. В. Цитофизиологические изменения фолликулярного эпителия щитовидной железы при длительном воздействии низких доз дихлордифенилтрихлорэтана. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017;162(5):699-702. [Yaglova N. V., Yaglov V. V. Cytophysiological Changes in the Follicular Epithelium of the Thyroid Gland after Long-Term Exposure to Low Doses of Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny.* 2017;162(5):699-702. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3691-4>
8. Яглова Н. В., Цомартова Д. А., Яглов В. В. Особенности продукции стероидных гормонов надпочечников в пубертатном периоде у крыс, подвергавшихся воздействию низких доз эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном развитии. *Биомедицинская химия.* 2018;12(1):80-86. [Yaglova N. V., Tsomartova D. A., Yaglov V. V. Differences in Production of Adrenal Steroid Hormones in Pubertal Rats Exposed to Low Doses of the Endocrine Disruptor DDT during Prenatal and Postnatal Development Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: *Biomedicinskaya himiya. – Biomedical Chemistry.* 2018;12(1):80-86. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S1990750818010122>
9. Яглова Н. В., Тимохина Е. П., Яглов В. В. Влияние низких доз дихлордифенилтрихлорэтана на морфофункциональное состояние тимуса крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2013;155(5):701-704. [Yaglova N. V., Timokhina E. P., Yaglov V. V.. Effects of Low-Dose Dichlorodiphenyltrichloroethane on the Morphology and Function of Rat Thymus. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. – Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155(5):701-704. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2230-1>
10. World Health Organization. Pesticide residues in food – 2016 evaluations. Part II – Toxicological. Geneva: WHO and FAO, 2017.
11. Яглова Н. В., Обернихин С. С. Морфофункциональные изменения тимуса потомства мышей в период полового созревания и у взрослых особей после однократного иммуностимулирующего воздействия на материнский организм в ранние сроки беременности. *Иммунология.* 2013;34(1):15-19. [Yaglova N. V., Obornikhin S. S. Morphofunctional changes in thymic offspring of mice in the period of puberty and in adults after a single immunostimulatory effects of the parent organism in the early stages of pregnancy. *Immunologiya. – Immunology.* 2013;34(1):15-19. (In Russ.)].
12. Skinner M., Ben Maamar M., Sadler-Riggelman I., Beck D., Nilsson E. [et al.]. Alterations in sperm DNA methylation, non-coding RNA and histone retention associate with DDT-induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Epigenetics and Chromatin.* 2018;11:8. <https://doi.org/10.1186/s13072-018-0178-0>
13. Яглова Н. В., Яглов В. В., Тимохина Е. П., Назимова С. В., Обернихин С. С. Изменения апоптоза и пролиферации тимоцитов при хроническом воздействии низких доз дихлордифенилтрихлорэтана. *Современные технологии в медицине.* 2017;9(1):62-66. [Yaglova N. V., Yaglov V. V., Timokhina E. P., Nazimova S. V., Obornikhin S. S. Rat Thymocyte Apoptosis and Proliferation Variations in Chronic Exposure to Low-Dose Dichlorodiphenyltrichloroethane. *Sovremennye Tehnologii v Medicine. – Modern Technologies in Medicine.* 2017;9(1):62-66. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.07>

Сведения об авторах:

Яглова Наталья Валентиновна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией развития эндокринной системы;
тел.: 89104042101; e-mail: yaglova@mail.ru

Цомартова Элина Сослановна, аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии; тел.: 89169729400; e-mail: tselso@yandex.ru

Обернихин Сергей Станиславович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы; тел.: 89035712526; e-mail: ober@mail.ru

Назимова Светлана Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник;
тел.: 89037910458; e-mail: pimka60@list.ru

Яглов Валентин Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник;
тел.: 89163758259; e-mail: vyaglov@mail.ru

Черешнева Елизавета Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии;
тел.: (4956)297643; e-mail: yelizaveta.new@mail.ru

Иванова Марина Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент;
тел.: 89162452077, (4956)297643; e-mail: ivanova_m_y@mail.ru

Кузнецов Сергей Львович, кандидат медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой;
тел.: 89037724037, (4956)297643; e-mail: vakmedbiol@rambler.ru

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.314.17-008.1.71-007.234
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14168>
ISSN – 2073-8137

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С ОСТЕОПОРОЗОМ КОСТНОГО СКЕЛЕТА

С. В. Сирак¹, С. П. Рубникович², Е. В. Щетинин¹, М. Г. Перикова¹,
Г. Г. Петросян¹, Н. И. Быкова³, Т. Л. Кобылкина¹, М. О. Диденко¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² Медицинская академия последипломного образования, Минск,
Республика Беларусь

³ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,
Российская Федерация

IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF CHANGES IN PERIODONTAL TISSUES IN EXPERIMENTAL ANIMALS WITH BONE SKELETON OSTEOPOROSIS

Sirak S. V.¹, Rubnikovich S. P.², Shchetinin E. V.¹, Perikova M. G.¹,
Petrosyan G. G.¹, Bykova N. I.³, Kobylkina T. L.¹, Didenko M. O.¹

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic Belarus

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Изложены результаты исследований по разработке модели остеопороза у экспериментальных животных с последующим анализом картины иммунного ответа тканей пародонта через 90 и 180 суток после начала формирования модели. Результаты исследования показали, что уменьшение числа ЕК-клеток в сочетании с увеличением Т-клеточной популяции (CD3+, CD4+, CD8+) отражает усиленный иммунный ответ в условиях повышенной антигенной нагрузки при остеопорозе. При этом количественные показатели В-клеток, как показали проведенные исследования, остаются без изменений.

Ключевые слова: остеопороз, пародонтит, иммунный ответ, эксперимент

The materials of the article contain data on the development of a model of osteoporosis in experimental animals, followed by a detailed description of the immune response of periodontal tissues 90 and 180 days after the beginning of the model formation. The results of the study showed that the decrease in the number of EC cells in combination with an increase in the T-cell population (CD3+, CD4+, CD8+) reflects an enhanced immune response in conditions of increased antigenic load in osteoporosis. At the same time, the quantitative indicators of B cells, as shown by the studies, remain unchanged.

Keywords: osteoporosis, periodontitis, immuneresponse, experiment