

© Смолягин А.И., Михайлова И.В., Ермолина Е.В., Стадников А.А., Боев В.М., 2021

УДК 612.017.1+612.43]:574.2

Оценка нейроэндокринных и иммунологических параметров у животных при хроническом комбинированном воздействии ксенобиотиков

А.И. Смолягин, И.В. Михайлова, Е.В. Ермолина, А.А. Стадников, В.М. Боев

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, 6, Оренбург, 460000, Российская Федерация

Резюме: Введение. Широкая распространенность соединений хрома и бензола в окружающей среде, связанная с работой автотранспорта и промышленности, обуславливает интерес к исследованию данных ксенобиотиков в условиях длительного эксперимента. Цель работы – анализ хронического воздействия комбинации хрома и бензола на гипоталамо-гипофизарно-адренорекортикальную (ГТАКС) и иммунную системы крыс-самцов Вистар. Объект исследования: 80 крыс-самцов Вистар. Методы и подходы. Крысы на протяжении 135 суток вместе с питьевой водой получали комбинацию бихромата калия и бензола в дозах, соответствующих одной ПДК. Проведено исследование гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, тимуса, селезенки с использованием морфометрических, гистологических и электронно-микроскопических методов. Для определения экспрессии проапоптотического белка p53 и антиапоптотического белка bcl2 использовали стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод. У животных исследовали массу тела, тимуса и селезенки, содержание ядродержащих клеток в тимусе, селезенке, костном мозге и оценивали клеточный состав селезенки и костного мозга, а также спонтанную и индуцированную конканавалином А секрецию спленоцитами цитокинов ИФН γ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10. Результаты. Установлен негативный эффект на функцию ГТАКС, выражающийся в активации ее секреторной деятельности, блокировании высвобождения гипоталамических нейропептидов на уровне нейрогипофиза и приводящий к ультраструктурным повреждениям нейросекреторных клеток гипоталамуса, аденоцитов гипофиза и клеток коркового вещества надпочечников, а также в увеличении запрограммированной гибели тимоцитов. У крыс, подвергнутых данному воздействию, отмечено снижение массы тимуса, количества тимоцитов и комплекс структурно-функциональных изменений, свидетельствующих о статусе акцидентальной инволюции. Выявлено снижение количества спленоцитов у крыс опытной группы, которое сопровождалось увеличением размеров белой пульпы селезенки. Установлено увеличение индуцированной продукции спленоцитами главных иммунорегуляторных цитокинов ИФН γ и ИЛ-4. Выводы. Полученные результаты могут быть использованы для анализа нарушений ГТАКС и иммунной системы при профессиональной хронической интоксикации у лиц, работающих с бензолом и соединениями хрома, и совместном присутствии данных веществ в производственной среде.

Ключевые слова: бензол, хром, крысы, гипоталамо-гипофизарно-адренорекортикальная и иммунная системы.

Для цитирования: Смолягин А.И., Михайлова И.В., Ермолина Е.В., Стадников А.А., Боев В.М. Оценка нейроэндокринных и иммунологических параметров у животных при хроническом комбинированном воздействии ксенобиотиков // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 3 (336). С. 47–51. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-336-3-47-51>

Информация об авторах:

✉ **Смолягин** Александр Иванович – д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: problab.orenburg@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5573-6646>.

Михайлова Ирина Валерьевна – д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: michaylova74@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4465-0887>.

Ермолина Евгения Вячеславовна – к.б.н., с.н.с. проблемной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: problab.orenburg@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1554-3943>.

Стадников Александр Абрамович – д.б.н., профессор заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: k_histology@orgma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6107-0534>.

Боев Виктор Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и коммунальной гигиены ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: k_com.gig@orgma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-1149>.

Evaluation of Neuroendocrine and Immunological Parameters in Animals Following Chronic Combined Exposure to Xenobiotics

A.I. Smolyagin, I.V. Mikhaylova, E.V. Ermolina, A.A. Stadnikov, V.M. Boev

Orenburg State Medical University of the Russian Ministry of Health,
6 Sovetskaya Street, Orenburg, 460000, Russian Federation

Summary. Background: A high prevalence of chromium and benzene compounds in the environment associated with motor vehicle and industrial operations arouses interest in the study of these xenobiotics in a long-term experiment. The objective of this work was to analyze effects of a chronic combined exposure to chromium and benzene on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) and immune systems of male Wistar rats. Materials and methods: Eighty male Wistar rats were administered potassium dichromate and benzene with drinking water in doses equaling one maximum permissible concentration (MPC) during 135 days. The hypothalamus, pituitary gland, adrenal glands, thymus, and spleen were then studied using morphometric, histological, and electron microscopy methods. The streptavidin-biotin peroxidase method was used to determine the expression of pro-apoptotic protein p53 and anti-apoptotic protein bcl2. We also measured the body, thymus and spleen weights of animals, nucleated cell counts in the thymus, spleen, and bone marrow and evaluated the cellular composition of the spleen and bone marrow as well as spontaneous and concanavalin A-induced secretion of interferon gamma (IFN- γ), IL-4, IL-6, and IL-10 cytokines by splenocytes. Results: We established an adverse effect of the exposure on the HPA function expressed in the activation of its secretory activity, blocking the release of hypothalamic neuropeptides at the level of the neurohypophysis and leading to ultrastructural damage to the neurosecretory cells of the hypothalamus, pituitary adenocytes and adrenal cortical cells, as well as in an increase in the programmed death of thymocytes. We also observed a decrease in the thymus weight and thymocyte counts and a complex of structural and functional changes indicating the status of its accidental involution in the exposed rats. The revealed decrease in the splenocyte count in the experimental group was accompanied by an increase in the size of the white spleen pulp. An increase in the induced production of the main immunoregulatory cytokines IFN- γ and IL-4 by splenocytes was found. Conclusion: Our findings can be used to analyze impairments of the HPA and immune systems in workers with a chronic combined exposure to benzene and chromium compounds in the occupational setting.

Keywords: benzene, chromium, rats, hypothalamic-pituitary-adrenocortical and immune systems.

For citation: Smolyagin AI, Mikhaylova IV, Ermolina EV, Stadnikov AA, Boev VM. Evaluation of neuroendocrine and immunological parameters in animals following chronic combined exposure to xenobiotics. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (3(336)):47–51. (In Russian) DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-336-3-47-51>

Author information:

✉ Alexander I. **Smolyagin**, D.M.Sc., Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Orenburg State Medical University of the Russian Ministry of Health; e-mail: problab.orenburg@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5573-6646>.

Irina V. **Mikhaylova**, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Orenburg State Medical University of the Russian Ministry of Health; e-mail: michaylova74@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4465-0887>.

Evgeniya V. **Ermolina**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Problem Research Laboratory, Orenburg State Medical University of the Russian Ministry of Health; e-mail: problab.orenburg@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1554-3943>.

Alexander A. **Stadnikov**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Orenburg State Medical University of the Russian Ministry of Health; e-mail: k_histology@orgma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6107-0534>.

Viktor M. **Boev**, D.M.Sc., Professor, Head of the Department of General and Communal Hygiene, Orenburg State Medical University of the Russian Ministry of Health; e-mail: k_com.gig@orgma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-1149>.

Введение. Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время большое внимание в токсикологических и экологических работах уделяется комплексному исследованию хронического воздействия ксенобиотиков как на организм человека, так и экспериментальных животных [1–3]. Одной из таких стратегий является оценка хронического комбинированного действия химических веществ в условиях модельного эксперимента. Учитывая широкую распространенность соединений хрома и бензола в окружающей среде, связанную с работой автотранспорта и промышленности, несомненный интерес представляют исследования данных ксенобиотиков в условиях длительного эксперимента. Ранее было проведено изучение изолированного действия хрома и бензола в течение 135 суток на иммунную систему крыс Вистар [4, 5]. Наряду с этим является важным изучение особенностей морфологических и иммунологических параметров организма при хроническом комбинированном воздействии бензола и хрома в модельном эксперименте [6].

Целью настоящей работы явилась оценка длительного комбинированного воздействия бензола и хрома на нейроэндокринную и иммунную системы крыс Вистар.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования по изучению влияния бензола, бихромата калия и их комбинации проведены на 80 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г. Перед началом эксперимента животные содержались в карантине (1 мес.) с выбраковкой подозрительных на заболевания особей. Все животные, включенные в исследование, содержались на стандартном пищевом рационе и были разделены на 2 группы. Животные 1-й группы вместе с питьевой водой перорально получали комбинацию бихромата калия (из расчета 20 мг/кг/день) и бензола (из расчета 0,6 мл/кг/день) в дозах, соответствующих одной ПДК¹. Животные 2-й группы (контроль) содержались в том же виварии и получали воду без добавления указанных веществ. Через 135 суток животные вывелись из эксперимента декапитацией в соответствии с этическими нормами и рекомендациями по гуманизации работы с лабораторными животными, отраженными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для

экспериментальных и других целей» (Страсбург, 1985). Морфологические исследования проведены на 10 крысах Вистар опытной и 10 крысах контрольной групп и включали в себя исследование гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, тимуса, селезенки с использованием общепринятых морфометрических, гистологических и электронно-микроскопических методов. Для определения экспрессии проапоптотического белка p53 и антиапоптотического белка bcl2 использовали стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод².

Иммунологические исследования проведены на 135-й день комбинированного хронического воздействия бихромата калия и бензола на 60 крысах Вистар (30 – опытная группа, 30 – контроль). В соответствии с лабораторными методами исследования экспериментальных животных [7] определяли массу крыс, тимуса и селезенки, содержание ядросодержащих клеток (ЯСК) в тимусе, селезенке, костном мозге и оценивали клеточный состав селезенки и костного мозга.

Для оценки функциональной активности спленоцитов исследовали спонтанную и индуцированную конканавалином А (Кон А) в конечной концентрации 5 мкг/мл секрецию цитокинов (ИФН γ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) в супернатантах культур спленоцитов после 24-часовой инкубации клеток при 37 °C в атмосфере 5 % CO $_2$ в полной культуральной среде (RPMI-1640 с добавлением 10%-й инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 2 mM глутамина и 80 мкг/мл гентамицина). Уровень цитокинов исследовали в культуральной жидкости методом ИФА (тест-системы «Bender MedSystems», Австрия). Регистрацию результатов проводили на фотометре Multiskan («Labsystems», Финляндия). Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Соответствие изученных параметров нормальному распределению определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и описывали средним значением $\bar{m}$ и стандартной ошибкой среднего значения m . Независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p = 0,05$.

Результаты исследования. Светооптические и электронно-микроскопические исследования

¹ ГН 2.1.5.2280–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования». Изм. и доп. к ГН 2.1.5.1315–03. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. 11 с.

² Киясов А.П. Современные технологии морфологических исследований: Методическое пособие для студентов, аспирантов и врачей-патологов. Казань: КГМУ, 2001. 38 с.

крупноклеточных супраоптических (СО) и паравентрикулярных (ПВ) ядер гипоталамуса крыс, а также нейрогипофиза показали значительную активизацию нейросекреторных клеток (НСК) у животных опытной группы (рисунок).

Это выражалось в увеличении объемов цитоплазмы, ядер и ядрышек «светлых», функционально активных нонапептидергических нейронов. Вместе с тем фаза продукции нейрого르몬ов не сопровождалась соответствующим высвобождением секреторных гранул в нейрогипофизе экспериментальных животных.

Иммуноцитохимический анализ НСК СО и ПВ ядер гипоталамуса (по показателям экспрессии проапоптотического протеина p53) показал увеличение числа иммунопозитивных клеток. У интактных крыс этот показатель составил $0,22 \pm 0,01$ промилле (СО) и $0,24 \pm 0,01$ (ПВ), в эксперименте через 135 суток — $0,95 \pm 0,01$ и $0,89 \pm 0,03$ промилле соответственно. Одновременно отмечено уменьшение числа bcl2-позитивных клеток. Через 135 суток опыта выявлены признаки усиления аденокортикотропной функции аденогипофиза по сравнению с контролем (гипертрофия эндоплазматического ретикулума и диктиосом комплекса Гольджи). Такая активация носит избыточный характер. У опытных крыс отмечены явления кринофагии, набухания митохондрий с разрушением крист, дискомплексации цитомембран, формирования крупных липосом. Таким образом, комбинированное воздействие бензола и хрома вызывает не только блокирование выделения гипоталамических нонапептидов, но и ультраструктурные изменения аденокортикотропоцитов дегенеративного характера. Полученные результаты позволяют предположить, что комбинированное воздействие бензола и хрома на организм животных может приводить к развитию «апоптотической доминанты» в нейросекреторных центрах гипоталамуса³.

Гистологическое исследование надпочечников у крыс, получавших смесь бензола и хрома, показало, что усиление секреторной деятельности кортикотропоцитов не только не сопровождалось адекватной реакцией коры надпочечников, но, напротив, отмечалось уменьшение протяженности пучковой зоны органа (опыт $131,1 \pm 1,9$ мкм; контроль — $146,9 \pm 5,7$ мкм). Это может свидетельствовать либо о затруднении выведения кортикотропина из аденогипофиза в общий кровоток, либо о потере «чувствительности» кортикоцитами надпочечников к аденогипофизотропному влиянию, либо о сочетании обоих механизмов. Определенный вклад в формирование подострых расстройств регуляторной системы вносит описанный нами ранее феномен блокировки высвобождения адаптивных гипоталамических нонапептидов на уровне нейрогипофиза и срединного возвышения гипоталамуса, что лимитирует реализацию параденогипофизарного пути нейроэндокринной регуляции выработки кортикостероидов [8].

Изучение структурно-функциональных изменений центральных и периферических органов иммунной системы крыс при хроническом комбинированном воздействии бензола и хрома установило снижение массы и числа кариоцитов тимуса (табл. 1). Аналогичным было уменьшение тимического индекса, а также индекса числа ядросодержащих клеток в тимусе/масса крысы. В корковом веществе долек тимуса крыс опытной группы уменьшалась плотность тимоцитов на фоне хорошо определяемой ретикулоэпителиальной стромы органа и нарастании в 2–3 раза числа тимоцитов в мозговом веществе. В ретикулоэпителиоцитах и тимоцитах (как в корковом, так и мозговом веществе долек) появлялись крупные липосомы и миелоноподобные структуры. При этом через 135 суток нарушались эпителиолимфоцитарные

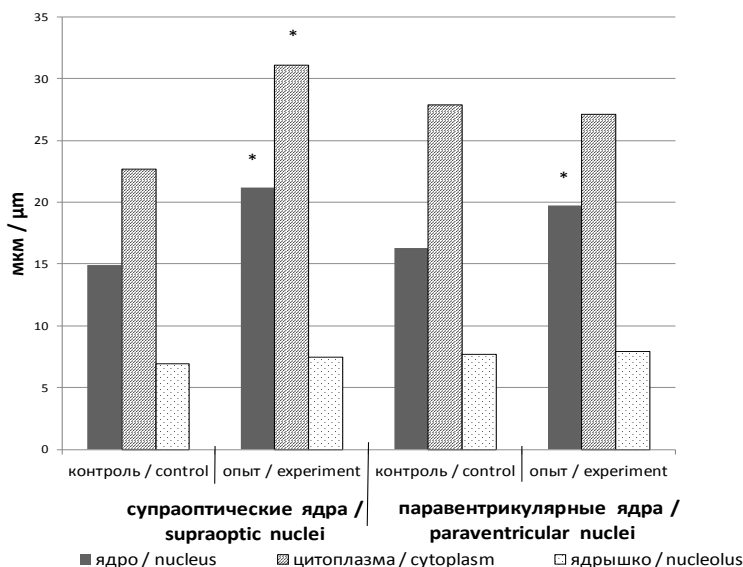


Рисунок. Размеры функционально активных («светлых») нейросекреторных клеток ядер гипоталамуса крыс Вистар (мкм)
Figure. Dimensions of functionally active (“bright”) neurosecretory cells of the nuclei of the hypothalamus of Wistar rats (μm)

Примечание: * — обозначены достоверные отличия ($p < 0,05$) показателей контрольной и опытной групп.

Note: * — significant differences ($p < 0.05$) between the indicators of experimental and control groups are indicated.

³ Ермолина Е.В. Морфофункциональная характеристика гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальной и иммунной систем организма экспериментальных животных при воздействии хрома и бензола: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Оренбург, 2013. 26 с.

контакты. Среди ретикулоэпителиальных клеток отмечались явления кариопикноза и кариорексиса, а тельца Гассала идентифицировались не только в мозговом, но и корковом веществе долек тимуса.

На 135 сутки эксперимента в мозговом веществе долек тимуса встречались кисты или трубочки, стенки которых были образованы кубическим или цилиндрическим эпителием, продуцирующим слизистый секрет. Следует заметить, что ранее были описаны подобные структуры в данном органе при стрессовых воздействиях на организм [9]. Кортико-медулярная граница долек четко не прослеживалась. Отмечались процессы усиления коллагеногенеза паренхиматозных структур уменьшенных по своим размерам долек тимуса. В своей совокупности получены факты, которые свидетельствуют о статусе акцидентальной инволюции органа.

Выявлено снижение количества спленоцитов у крыс опытной группы (табл. 1), которое сопровождалось увеличением размеров белой пульпы селезенки и размеров лимфоидных фолликулов. Гиперпластическая реакция герминативных зон сочетается с накоплением в них плазмочитов и макрофагов. Морфометрический анализ показал, что увеличение массы белой пульпы селезенки происходит за счет возрастания в 2,7–3 раза территории В-зон (опыт — $1231,7 \pm 7,7$ мкм; контроль — $810,8 \pm 10,6$ мкм). На фоне активации плазмочитарно-макрофагальных элементов в реактивных зонах регистрируются клетки с признаками кариопикноза и кариорексиса. Размеры Т-зависимых (периаартериальных) зон достоверно не отличались (опыт — $200,9 \pm 3,7$ мкм; кон-

троль — $196,7 \pm 4,6$ мкм). При этом в селезенке обнаруживались многочисленные сидерофаги в красной пульпе органа. В некоторых участках селезенки вокруг резко расширенных пульпарных сосудов отмечены мелкие очаги некроза и диапедзные кровоизлияния. С другой стороны, в органе экспериментальных животных через 135 суток эксперимента нами отмечено формирование вторичных лимфатических узелков с герминативными центрами, содержащими макрофагальные клетки.

Индукцированная Кон А выработка цитокинов спленоцитами крыс (табл. 2) характеризовалась увеличением уровня главных иммунорегуляторных цитокинов ИЛ-4 и ИФН- γ , тенденцией к снижению содержания ИЛ-6. Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 достоверно не отличалась от уровня стимулированной продукции ИЛ-10 спленоцитами контрольной группы крыс. Аналогичное усиление продукции ИЛ-4 при воздействии бензола на животных ранее отмечено в работе [10].

Исследование костного мозга у крыс не выявило существенных изменений количества миелокариоцитов (опыт — $(88,3 \pm 2,2) \times 10^6$; контроль — $(81,2 \pm 4,1) \times 10^6$). Отмечено увеличение числа клеток лимфоидного ряда и, напротив, снижение уровня миелоидного ряда и нейтрофилов в костном мозге опытных крыс на 135 сутки комбинированного воздействия бензола и хрома.

При обсуждении полученных результатов необходимо отметить, что снижение массы тимуса и числа тимочитов у крыс опытной группы может быть обусловлено перераспределением

Таблица 1. Влияние комбинации бензола и бихромата калия на иммунологические параметры крыс Вистар ($M \pm m$)
Table 1. A combined effect of benzene and potassium dichromate on immunological parameters of Wistar rats ($M \pm m$)

Показатель / Indicator	Группа / Group		Показатель / Indicator	Группа / Group	
	1 n = 30	2 n = 30		1 n = 30	2 n = 30
Тимус / Thymus			Селезенка / Spleen		
Масса животного (г) / Animal body weight (g)	$332,25 \pm 10,88$	$316,00 \pm 8,66$	Масса животного (г) / Animal body weight (g)	$332,25 \pm 10,88$	$316,00 \pm 8,66$
Масса тимуса (мг) / Thymus weight (mg)	$177,67 \pm 17,01^*$	$246,74 \pm 9,50$	Масса селезенки (мг) / Spleen weight (mg)	$945,58 \pm 58,24$	$1041,62 \pm 22,54$
Кариоциты тимуса ($\times 10^6$) / Thymus karyocytes ($\times 10^6$)	$329,25 \pm 25,97^*$	$434,23 \pm 22,91$	Кариоциты селезенки ($\times 10^6$) / Spleen karyocytes ($\times 10^6$)	$694,67 \pm 61,59^*$	$1030,85 \pm 29,61$
Тимический индекс (мг/г) / Thymic index (mg/g)	$0,53 \pm 0,04^*$	$0,82 \pm 0,05$	Селезеночный индекс (мг/г) / Splenic index (mg/g)	$2,84 \pm 0,13^*$	$3,40 \pm 0,15$
ЯСК тимуса/масса тела ($\times 10^6$ /г) / Nucleated thymus cells/body weight ($\times 10^6$ /g)	$1,00 \pm 0,09^*$	$1,45 \pm 0,10$	ЯСК селезенки / масса тела ($\times 10^6$ /г) / Nucleated spleen cells/body weight ($\times 10^6$ /g)	$2,10 \pm 0,19^*$	$3,40 \pm 0,18$
ЯСК тимуса/масса тимуса ($\times 10^6$ /мг) / Nucleated thymus cells/thymus weight ($\times 10^6$ /mg)	$1,97 \pm 0,20$	$1,80 \pm 0,09$	ЯСК селезенки/масса селезенки ($\times 10^6$ /мг) / Nucleated spleen cells/spleen weight ($\times 10^6$ /mg)	$0,74 \pm 0,06^*$	$1,01 \pm 0,03$

Примечание: * — обозначены достоверные отличия ($p < 0,05$) показателей 1 и 2 групп.

Notes: * — significant differences ($p < 0.05$) between the indicators of groups 1 and 2 are indicated.

Таблица 2. Индуцированная секреция цитокинов спленоцитами крыс Вистар при воздействии комбинации бензола и хрома (пг/мл)

Table 2. Induced cytokine secretion by Wistar rat splenocytes following combined exposure to benzene and chromium (pg/ml)

Группа / Group	ИЛ-4 / IL-4	ИЛ-6 / IL-6	ИЛ-10 / IL-10	ИФН- γ / IFN- γ
1 n = 9	$58,29 \pm 18,68^*$	$93,24 \pm 11,47$	$95,20 \pm 11,24$	$91,79 \pm 14,36^*$
2 n = 18	$4,58 \pm 0,86$	$129,24 \pm 15,47$	$85,23 \pm 15,84$	$46,83 \pm 2,04$

Примечание: * — обозначены достоверные отличия ($p < 0,05$) показателей.

Notes: * — significant differences ($p < 0.05$) between the indicators of groups 1 and 2 are indicated.

Abbreviations: IL, interleukin; IFN- γ — interferon gamma.

тимоцитов в связи с необходимостью пополнения пула лимфоцитов в крови и периферических лимфоидных органах [11–13]. Другой причиной снижения количества клеток в тимусе может быть выявленное значительное увеличение уровня апоптоза тимоцитов [14, 15]. Кроме того, сдвиги клеточного состава также обусловлены прямым цитотоксическим действием на них бензола (или его метаболитов, в частности 1,4-бензохинона) [16].

Полученные результаты могут быть использованы для анализа нарушений ГГКС и иммунной системы при профессиональной хронической интоксикации у лиц, работающих с бензолом и соединениями хрома и совместном присутствии данных веществ в производственной среде [17, 18].

Выводы

1. Длительное воздействие комбинации бензола и хрома выражалось в негативном эффекте на функцию ГГКС, проявляющемся в активизации ее секреторной деятельности на фоне блокирования высвобождения гипоталамических нейропептидов на уровне нейрогипофиза и приводящей к ультраструктурным повреждениям нейросекреторных клеток гипоталамуса, аденоцитов гипофиза и коркового вещества надпочечников.

2. Комбинированное поступление хрома и бензола в организм крыс на протяжении 135 суток приводило к снижению массы тимуса и его акцидентальной инволюции, лимфоре-тикулярной гиперплазии и плазмощитарно-макрофагальной трансформации селезенки, индуцированию программированной гибели тимоцитов и лимфоцитов в Т-зонах селезенки, увеличению индуцированной продукции ИЛ-4 и ИФН-γ спленocyтaми.

Информация о вкладе авторов: А.И. Смолягин — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ полученных результатов, написание статьи; И.В. Михайлова — выполнение иммунологических исследований, статистическая обработка и анализ полученных данных, написание статьи; Е.В. Ермолина — проведение морфологических и иммунологических исследований, оценка результатов, написание статьи; А.А. Стадников — оценка морфологических результатов, редактирование статьи; В.М. Боев — идея и дизайн исследования, редактирование статьи.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (пп. 3–5, 9–16 см. References)

- Смолягин А.И., Михайлова И.В., Ермолина Е.В., и др. Влияние бихромата калия на морфологические и иммунологические параметры крыс Вистар // Токсикологический вестник. 2015. № 2 (131). С. 40–44.
- Ланин Д.В. Анализ корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия факторов риска. Анализ риска здоровью. 2013. № 1. С. 73–81.
- Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., и др. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // Иммунология. 2017. Т. 38. № 1. С. 49–59.
- Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск: ЧГПУ, 2000. 167 с.
- Стадников А.А., Бухарин О.В. Гипоталамическая нейросекреция и структурно-функциональный гомеостаз про- и эукариот (морфологические ос-
- новы реактивности, пластичности и регенерации). Оренбург: ОрГМА, 2012. 296 с.
- Засорин Б.В., Сабыр К.К., Искаков А.Ж. Риски здоровью населения от воздействия факторов среды обитания урбанизированных территорий. Актобе. 2009. 148 с.
- Мамырбаев А.А. Токсикология хрома и его соединений. Актобе, 2012. 284 с.

References

- Smolyagin AI, Mikhaylova IV, Ermolina EV, et al. Influence of potassium bichromate on morphological and immunological characteristics of Wistar rats. *Toksikologicheskii Vestnik*. 2015; (2(131)):40–44. (In Russian).
- Lanin DV. The analysis of the co-regulation between the immune and neuroendocrine systems under exposure to risk factors. *Health Risk Analysis*. 2013; (1):73–81. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2013.1.10>.
- Snyder R. Benzene's toxicity: a consolidated short review of human and animal studies by HA Khan. *Hum Exp Toxicol*. 2007; 26(9):687–96. DOI: <https://doi.org/10.1177/0960327107083975>.
- Karaulov AV, Renieri EA, Smolyagin AI, et al. Long-term effects of chromium on morphological and immunological parameters of Wistar rats. *Food Chem Toxicol*. 2019; 133:110748. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110748>.
- Karaulov AV, Mikhaylova IV, Smolyagin AI, et al. The immunotoxicological pattern of subchronic and chronic benzene exposure in rats. *Toxicol Lett*. 2017; 275:1–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.04.006>.
- Samotruueva MA, Ysenyavskaya AL, Tsibizova AA, et al. Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. *Immunologiya*. 2017; 38(1):49–59. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59>.
- Volchegorskiy IA, Dolgushin II, Kolesnikov OL, et al. [Experimental Modeling and Laboratory Evaluation of Adaptive Reactions of the Organism.] Chelyabinsk: ChGPU Publ., 2000. 167 p. (In Russian).
- Stadnikov AA, Bukharin OV. [Hypothalamic Neurosecretion, Structural and Functional Homeostasis of Pro-and Eukaryotes (Morphological Bases of Reactivity, Plasticity and Regeneration).] Orenburg: OrGMA Publ., 2012. 296 p. (In Russian).
- Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011; 283(2–3):65–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.03.001>.
- Lee MH, Chung SW, Kang BY, et al. Hydroquinone, a reactive metabolite of benzene, enhances interleukin-4 production in CD4+ T cells and increases immunoglobulin E levels in antigen-primed mice. *Immunology*. 2002; 106(4):496–502. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2002.01451.x>.
- Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ. Chromium (VI)-induced oxidative stress, apoptotic cell death and modulation of p53 tumor suppressor gene. *Mol Cell Biochem*. 2001; 222(1–2):149–158.
- Snyder R. Benzene and leukemia. *Crit Rev Toxicol*. 2002; 32(3):155–210. DOI: <https://doi.org/10.1080/20024091064219>.
- DesMarais TL, Costa M. Mechanisms of chromium-induced toxicity. *Curr Opin Toxicol*. 2019; 14:1–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2019.05.003>.
- Gillis B, Gavin IM, Arbieva Z, et al. Identification of human cell responses to benzene and benzene metabolites. *Genomics*. 2007; 90(3):324–333. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.05.003>.
- Baumann S, Krueger A, Kirchoff S, et al. Regulation of T cell apoptosis during the immune response. *Curr Mol Med*. 2002; 2(3):257–272. DOI: <https://doi.org/10.2174/1566524024605671>.
- Smith MT, Zhang L, Jeng M, et al. Hydroquinone, a benzene metabolite, increases the level of aneuploidy of chromosomes 7 and 8 in human CD34-positive blood progenitor cells. *Carcinogenesis*. 2000; 21(8):1485–1490.
- Zasorin BV, Sabyr KK, Isakov AZh. [Health Risks from Exposure to Urban Environmental Factors.] Aktope, 2009. 148 p. (In Russian).
- Mamyrbaev AA. [Toxicology of Chromium and Its Compounds.] Aktope, 2012. 284 p. (In Russian).