

DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-16-23



УДК 591.443:57.044 «4641.03»

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

© И. Ю. Ваш, 2020

Морфологические изменения тимуса белых крыс ювенильного возраста, подвергавшихся ингаляционному воздействию формальдегида

И. Ю. Ваш*

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск, Луганская Народная Республика

Цель работы – исследование морфологических особенностей тимуса белых крыс, которые испытывали ингаляционное воздействие формальдегида.

Материал и методы. Работа выполнена на 72 белых крысах-самцах с начальной массой тела 130–150 г. Животные подвергались влиянию формальдегида в концентрации 2.766 мг/м³. Экспозиции осуществлялись 1 раз в сут в течение 60 мин ежедневно. Продолжительность экспозиций составляла 10, 20, 30, 60 и 90 сут. Отдельно изучали тимус крыс, которые после 60-дневного воздействия формальдегида на протяжении 30 сут находились в стандартных условиях вивария (группа реадaptации). Строения тимуса изучали на светооптическом уровне.

Результаты. Количество клеток на площади 2500 мкм² субкапсулярной части коркового вещества у животных, подвергавшихся влиянию формальдегида в течение 10, 20 и 30 сут составило 131.19±4.20, 135.65±7.74 и 135.35±10.83, что меньше значений соответствующих групп крыс контрольной серии на 4.35%, 4.68% и 3.72% соответственно. Через 60 и 90 сут этот показатель был ниже контроля на 8.90% и 9.63% соответственно.

Заключение. Под действием формальдегида наблюдается уменьшение площади коркового вещества тимуса. При этом наблюдаются явления инверсии коркового и мозгового вещества. Под действием формальдегида в корковом веществе тимуса наблюдается картина «звездного неба». Уменьшение выраженности изменений в тимусе крыс, входивших в группу реадaptации, в сравнении с животными, получившими 90 экспозиций, свидетельствует об обратимости изменений.

Ключевые слова: крыса, тимус, формальдегид, гистология, инверсия.

Morphological Changes of the Thymus of the Juvenile White Rats Exposed to the Inhalation of Formaldehyde

© I.Yu. Vash*, 2020

St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

The aim of the article is to study the morphological features of the thymus of the white rats exposed to the inhalation of formaldehyde.

Material and methods. 72 white male rats with an initial body weight of 130–150 g were exposed to formaldehyde at a concentration of 2.766 mg/m³. Exposures were carried out once a day during 60 minutes. Exposure durations were 10, 20, 30, 60 and 90 days. We separately studied the thymus of rats, which, after 60 days of exposure to formaldehyde, were kept for 30 days in standard vivarium conditions (rehabilitation group). The structure of the thymus was studied by light microscopy.

Results. The number of cells in an area of 2500 μm² of the subcapsular zone in animals exposed to formaldehyde for 10, 20, and 30 days was 131.19±4.20, 135.65±7.74, and 135.35±10.83, respectively, which was less than the control set by 4.35%, 4.68% and 3.72%, respectively. After 40 and 60 days, this indicator was below the control by 8.90% and 9.63%.

Conclusion. Inhalation of formaldehyde reduces the area of the thymus cortex. Phenomena of inversion of the cortex and the medulla are observed. Under the influence of formaldehyde, a picture of so called «starry sky» is observed in the cortical substance of the thymus. A decrease in the severity of changes in the thymus of rats belonging to the rehabilitation group, in comparison with animals that received 90 exposures, indicates that the changes are reversible.

Key words: rat, thymus, formaldehyde, histology, inversion.

*Автор для переписки:

Ваш Ирина Юрьевна

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, квартал 50 лет Обороны Луганска, 1г, г. Луганск, 91045, Луганская Народная Республика

*Corresponding author:

Irina Vash

St. Luke Lugansk State Medical University, kvartal 50 let Oborony Luganska, 1g, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic

E-mail: Irinavash1988@mail.ru

Введение

Тимус является органом лимфоидной системы, в котором с возрастом происходит созревание Т-лимфоцитов [4]. Как и другие лимфоидные органы, тимус играет существенную роль в процессе регуляции размножения клеток, что осуществляется путем синтеза и секреции нормальных противоопухолевых

аутоантител, которые проявляют тропность к тканеспецифическим пусковым рецепторам клеточной поверхности [7]. Известно, что морфологические изменения в тимусе зачастую являются следствием воздействия различных факторов внешней среды, что выражается нарушением цитоархитектоники и микроокружения его клеток [1, 2, 11]. Воздействие токсических веществ на тимоциты может осуществляться как непосредственно, так и опосредованно через высвобождение кортикостероидов [20]. Изменения гистологического строения вилочковой железы считаются особенно информативными для определения иммунотоксичности различных веществ [12].

За последние десятилетия все более очевидным стал факт того, что человек в повседневной жизни подвержен одновременно влиянию множества факторов. Среди неблагоприятных факторов, воздействующих на организм человека, постоянно увеличивается доля разнообразных химических веществ и ряда физических факторов. Появившийся в последнее время термин «неинфекционная эпидемиология» все чаще используется в научном мире, а хроническая неинфекционная заболеваемость стала основной причиной смертности [6].

Одним из достаточно распространенных ксенобиотиков является формальдегид (ФА). Применение ФА в различных сферах народного хозяйства [9, 18] обусловлено его способностью вступать в реакцию с целым рядом соединений и многообразием его химических превращений [16]. ФА поступает в организм, как правило, ингаляционным путем в виде компонентов технологических выбросов промышленных предприятий, транспорта, а также в результате вдыхания табачного дыма [15], что приводит к росту заболеваемости населения [6]. В ранее проведенных исследованиях получены результаты влияния ФА на строение тимуса при его внутрижелудочном [19] и ингаляционном [10] поступлении в организм. В последнем случае изучение тимуса не являлось целью работы и затрагивало только исследование его массы. Таким образом, несмотря на то, что в литературе встречается достаточно большое количество работ, рассматривающих биологические эффекты ФА, результаты комплексного изучения вилочковой железы на светооптическом уровне под действием этого химического агента отсутствуют.

Цель работы – оценить морфофункциональные изменения тимуса крыс, которые испытывали в течение разных по продолжительности промежутков времени ингаляционное влияние ФА.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на 72 белых крысах-самцах с начальной массой тела 130–150 г в

возрасте 3 мес. Животных получали из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». Исследование проводилось в соответствии с правилами и рекомендациями, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Совет Европы, Страсбург, 1986) и руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [3]. Проведение работы одобрено комиссией по биоэтике ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» (протокол №1 от 25.03.2019). В соответствии с дизайном эксперимента животные были разделены на 2 серии. Каждая серия состояла из 6 групп (по 6 крыс в каждой). В первую серию входили контрольные животные. Во вторую серию вошли крысы, которые подвергались воздействию ФА в концентрации 2.766 мг/м³. Экспозиции ФА проводились 1 раз в день в течение 1 ч. В соответствии с количеством экспозиций крысы были разделены на 6 групп. Крысы получали экспозиции ФА в течение 10, 20, 30, 60 и 90 сут. Отдельно была выделена 5-я группа животных, которые после 60 экспозиций ФА на протяжении последующих 30 сут находились в условиях вивария и не подвергались дополнительному воздействию ФА.

Животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом. Взятие органов проводили по общепринятым методикам. Тимус фиксировали в 10% растворе забуференного формалина. Подготовку органов к гистологическому исследованию проводили по общепринятой методике. Срезы толщиной 5–7 мкм изготавливали на санном микротоме. Срезы окрашивали гематоксилином Карацци и эозином, а также по Ван Гизону. Изучали строение тимуса на светооптическом уровне, используя микроскоп Olympus. Готовые гистологические препараты фотографировали, после чего, используя программу «ImageJ», определяли площадь коркового и мозгового вещества тимуса. Полученные данные регистрировали в виде относительной площади, выраженной в %. После этого рассчитывали корково-мозговой индекс. Подсчитывали количество клеток в субкапсулярной зоне, собственно коре и мозговом веществе. Для подсчета клеток в каждой из перечисленных зон использовали участок среза площадью 2500 мкм². Измерения проводили в 6 полях зрения каждого препарата. По каждому изучаемому параметру рассчитывали среднее, минимальное и максимальное значения в группе и стандартное отклонение. Количественные данные, полученные в исследовании, подвергались обработке с применением методов вариационной статистики в программе «Statistica 10». Статистически значимыми

Морфометрические показатели тимуса крыс

Группа	Доля коркового вещества, %						Корково-мозговой индекс					
	Mean	min	max	SD	t	p	Mean	min	max	SD	t	p
1-я серия (контроль)												
1	76.96	66.25	82.58	5.97	-	-	3.56	1.96	4.74	1.03	-	-
2	77.33	73.20	83.39	4.09	-	-	3.54	2.73	5.02	0.89	-	-
3	75.45	69.20	81.24	4.32	-	-	3.18	2.25	4.33	0.75	-	-
4	74.81	64.36	81.12	6.09	-	-	3.15	1.81	4.30	0.91	-	-
5	72.18	69.73	79.39	3.61	-	-	2.66	2.30	3.85	0.59	-	-
6	70.22	64.64	74.84	4.47	-	-	2.42	1.83	2.97	0.48	-	-
2-я серия (воздействие формальдегида)												
1	74.54	65.48	80.62	5.03	0.76	>0.05	3.05	1.90	4.16	0.74	0.98	>0.05
2	73.80	64.83	79.82	4.98	1.34	>0.05	2.93	1.84	3.96	0.69	1.34	>0.05
3	69.66	61.19	75.33	4.70	2.22	>0.05	2.36	1.58	3.05	0.48	2.27	<0.05
4	69.18	60.20	73.97	4.91	1.76	>0.05	2.31	1.51	2.84	0.47	2.02	>0.05
5	67.68	59.46	73.20	4.57	1.89	>0.05	2.14	1.47	2.73	0.41	1.75	>0.05
6	60.13	52.32	64.29	4.27	4.00	<0.01	1.53	1.10	1.80	0.25	4.01	<0.01

считались различия при $p < 0.05$. Значение критерия Стьюдента (t) считали критичным на уровне 2.23.

Результаты и их обсуждение

При изучении тимуса крыс контрольной серии на светооптическом уровне при малом увеличении отмечается дольчатое строение органа. От капсулы в толщу органа отходят септы, которые делят доли тимуса на дольки. Септы обнаруживаются только в толще коркового вещества. Особенно хорошо капсула и септы визуализируются на препаратах, окрашенных по Ван Гизону: волокна соединительной ткани на них приобретают характерную розовую или красную окраску. Достаточно частой находкой в толще капсулы тимуса были тучные клетки.

Граница между корковым и мозговым веществом тимуса хорошо визуализируется. Корковое вещество на гистологических препаратах приобретает более темную окраску по сравнению с мозговым веществом, что объясняется разной плотностью расположения клеток в этих частях органа. Толщина коркового вещества на разных участках препарата неодинакова. Расположения мозгового вещества в непосредственной близости к капсуле или септам не обнаружено.

Самая наружная часть коркового вещества представлена расположенными близко друг к другу большими тимоцитами, в то время как малые и средние тимоциты находятся в более глубоких отделах коркового вещества. На большом увеличении видно, что тимоциты имеют достаточно крупное, окрашенное базофильно ядро, вокруг которого определяется тонкий ободок цитоплазмы. Последняя у малых тимоцитов, как правило, не полностью окружает ядро. Ядра тимоцитов, хотя и имеют округлые очертания, в некоторых участках имеют уплощения или вдавления. Ядрышки не определяются, однако хорошо визуализи-

руются участки с гетерохроматином и эухроматином. Между корковыми тимоцитами располагаются эпителиоретикулоциты, имеющие овальное ядро, интенсивность окрасивания гематоксилином которого уступает таковому у тимоцитов. В корковом веществе определяется небольшое количество тимоцитов с явлениями кариопикноза.

Количество тимоцитов в мозговом веществе и плотность их расположения ниже по сравнению с корковым веществом. Здесь располагаются тельца Гассала, отличающиеся друг от друга размерами. Кроме того, изредка встречались сечения сформированных эпителиоретикулоцитами трубочек. В мозговом веществе определяются единичные клетки с проявлением кариопикноза. На всех препаратах обнаруживаются поперечные и продольные сечения кровеносных сосудов с расположенными в их просвете эритроцитами. Хорошо визуализируются все слои сосудов с расположенными в них клетками.

Показатели площади, занимаемой корковым веществом тимуса, и корково-мозгового индекса у контрольных крыс представлены в таблице. С увеличением продолжительности эксперимента отмечено снижение площади коркового вещества с 76,96% – в 1-й группе до 70,22% – в 6-й группе животных. Также зафиксировано снижение корково-мозгового индекса с 3,56 до 2,42.

Количество клеток в субкапсулярной зоне коркового вещества находилось приблизительно на одинаковом уровне. В 1-й и 2-й группах животных этот показатель составил 137.15 ± 9.90 и 142.31 ± 8.93 , а в 5-й и 6-й группах – 135.84 ± 10.06 и 138.71 ± 8.70 соответственно (рис. 1). В мозговом веществе количество клеток на определенной площади находилось в диапазоне от 112.23 ± 6.41 – в 3 группе до 121.36 ± 4.83 – в 6 группе.

Строение тимуса у крыс, которые находились под воздействием ФА, при изучении его на светооптическом уровне сходно с

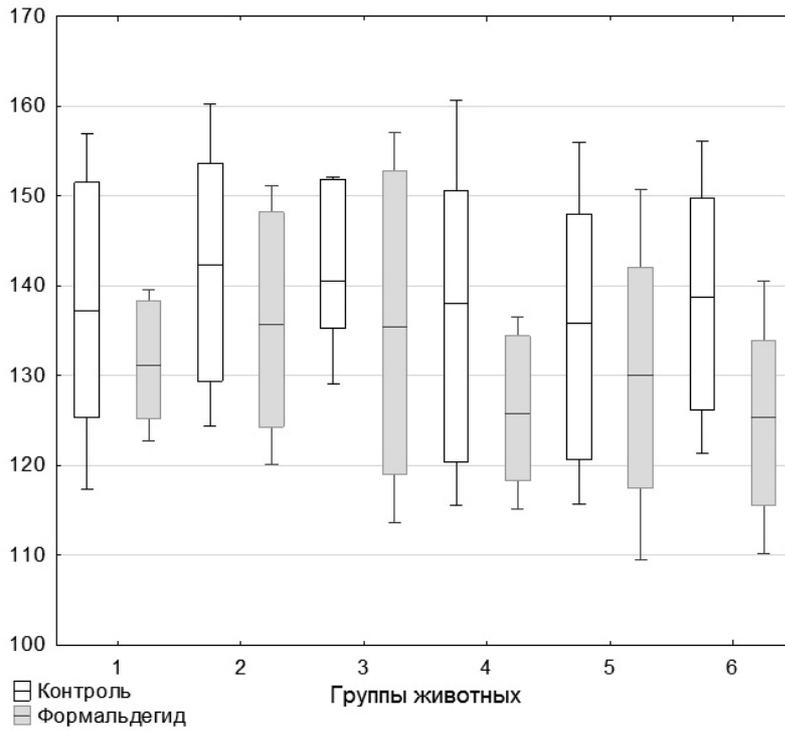


Рис. 1. Диаграмма размаха количества клеток в субкапсулярной зоне коркового вещества тимуса. Прямоугольник: среднее; минимальное и максимальное значения. Отрезок: среднее \pm 2 σ .

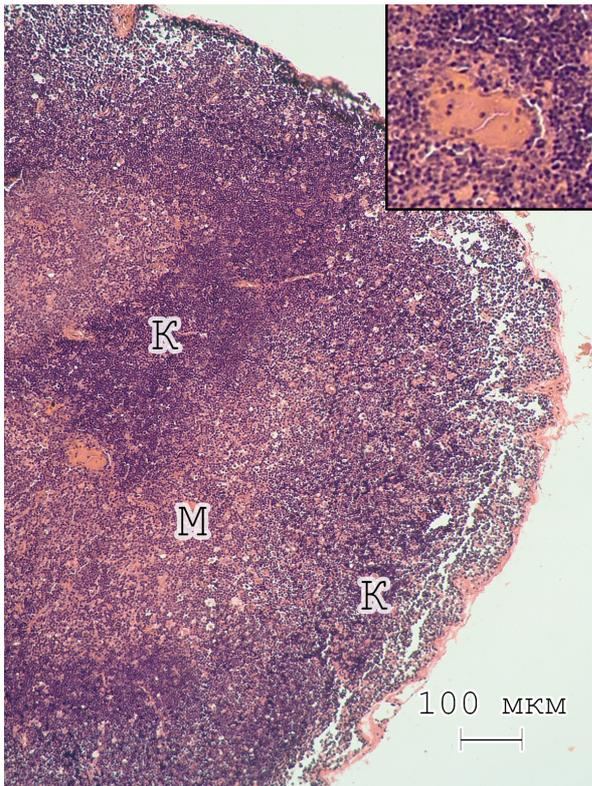


Рис. 2. Микрофотография тимуса крысы 4-й группы, подвергнутой воздействию формальдегида. Граница между корковым и мозговым веществом выражена слабо. Наблюдается инверсия коркового и мозгового вещества. Между клетками в некоторых местах видны скопления аморфного эозинофильного вещества (увеличенный участок). Обозначения: К – корковое вещество, М – мозговое вещество. Окраска гематоксилином Карацци и эозином. Об. 10.

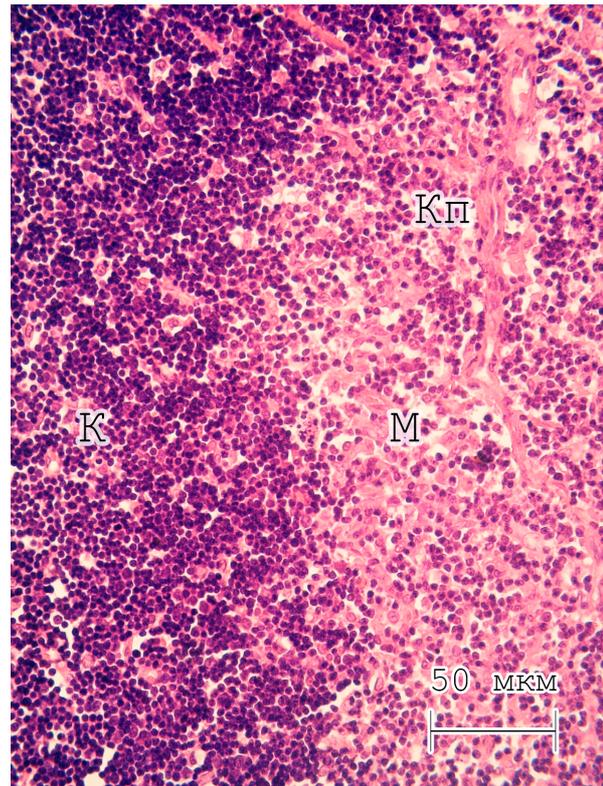


Рис. 3. Микрофотография тимуса крысы 5-й группы, подвергнутой воздействию формальдегида. Обозначения: К – корковое вещество, Кп – кровеносный капилляр в мозговом веществе, М – мозговое вещество. Окраска гематоксилином Карацци и эозином. Об. 40.

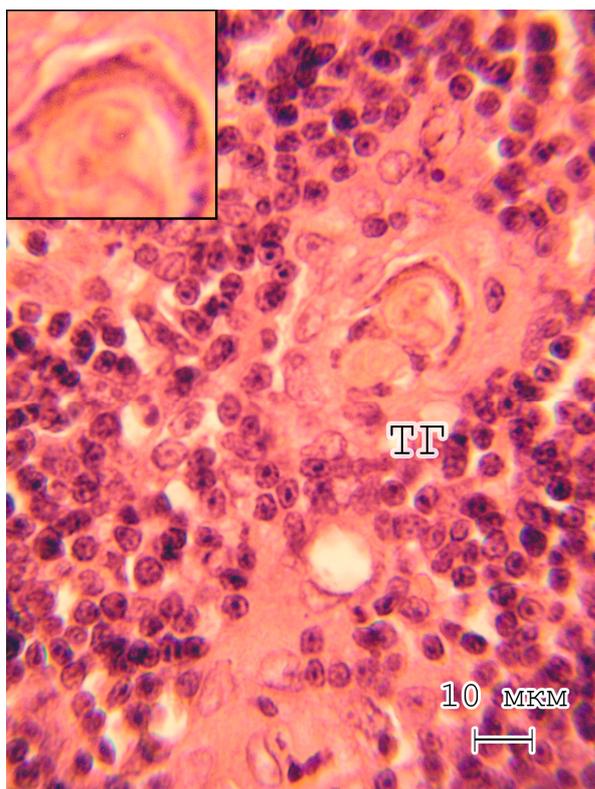


Рис. 4. Микрофотография мозгового вещества тимуса крысы 1-й группы, подвергнутой воздействию формальдегида. В нижней части снимка видно формирующееся тимическое тельце. ТТ – тельце Гассалья. Окраска гематоксилином Карацци и эозином. Об. 100.

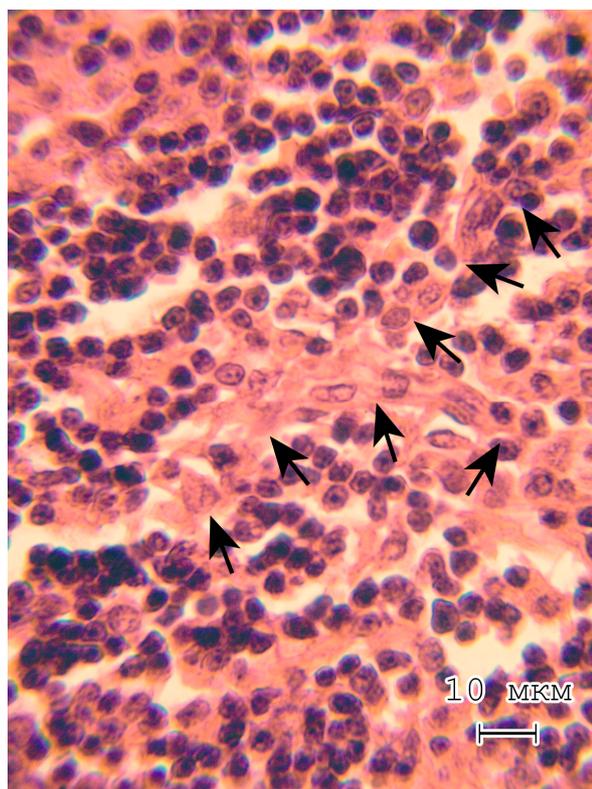


Рис. 5. Микрофотография мозгового вещества тимуса крысы 6-й группы, подвергнутой воздействию формальдегида. Стрелками отмечены эпителиальные тяжи. Окраска гематоксилином Карацци и эозином. Об. 100.

аковым в контроле. На препаратах отчетливо дифференцируется корковое и мозговое вещество. Площадь, занимаемая корковым веществом меньше в сравнении с контрольными данными. При этом корковое вещество окрашено темнее мозгового. В отдельных случаях различия между указанными отделами тимуса не были столь выраженными в связи с тем, что некоторые участки препаратов имели признаки инверсии. Кроме этого между клетками в некоторых участках визуализировались скопления аморфного оксифильного вещества (рис. 2).

От капсулы в толщу коркового вещества тянутся септы, которые отделяют дольки органа друг от друга. Соединительнотканые структуры хорошо визуализируются на препаратах окрашенных по Ван Гизону приобретают розовый или красный цвет.

В ряде случаев в ядрах тимоцитов наблюдается выраженная конденсация хроматина. При этом гомогенно базофильно окрашенное ядро окружено светлым эозинофильным ореолом. Это приводит к появлению картины «звездного неба» в корковом веществе. В отдельных тимоцитах на большом увеличении определялось более интенсивное окрашивание ядерного материала по периферии ядра. В одном поле зрения на малом увеличении встречается несколько макрофагов (рис. 3).

В корковом веществе хорошо визуализируются эпителиоретикулоциты, располагающиеся в окружении тимоцитов. Эти клетки имеют более крупное ядро, которое окрашивается менее интенсивно в сравнении с таковым у тимоцитов. Количество телец Гассалья (3–5) и их размеры соответствовали таковым, наблюдаемым у животных контрольной серии (рис. 4). В мозговом веществе встречаются эпителиальные трубочки и тяжи (рис. 5).

На гистологических препаратах видны кровеносные, а также лимфатические сосуды разного диаметра. На продольных срезах артерий видны циркулярно ориентированные миоциты. Их ядра ориентированы преимущественно перпендикулярно к продольной оси сосуда. В ряде случаев стенка артерий значительно утолщена (рис. 6). В результате этого просвет сосуда на его поперечном срезе приобретает неправильную форму. Интима артерий представлена эндотелиоцитами, тонкие и плоские ядра которых ориентированы вдоль сосуда. Волокна адвентициальной оболочки при окраске препаратов по Ван Гизону приобретают красный цвет. В просвете артерий обнаруживаются эритроциты. Кроме того эти клетки располагаются экстравазально (рис. 7).

Лимфатические сосуды небольшого диаметра, которые попадали в срез, имели тонкую эндотелиальную выстилку. Другие элементы их стенки не определялись (рис. 8). Площадь

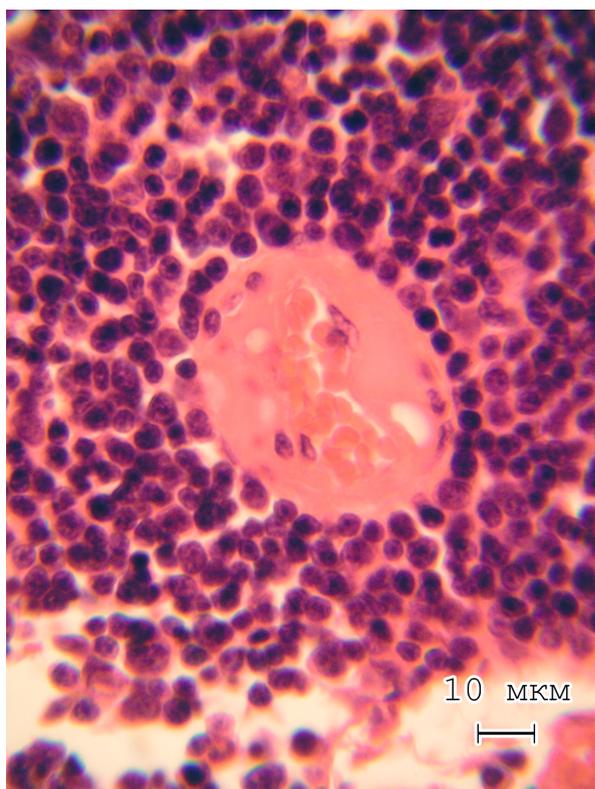


Рис. 6. Микрофотография мозгового вещества тимуса крысы 6-й группы, подвергавшейся воздействию формальдегида. В центре снимка виден поперечный срез артерии с утолщенной стенкой. В просвете сосуда видны эритроциты. Окраска гематоксилином Карацци и эозином. Об. 100.

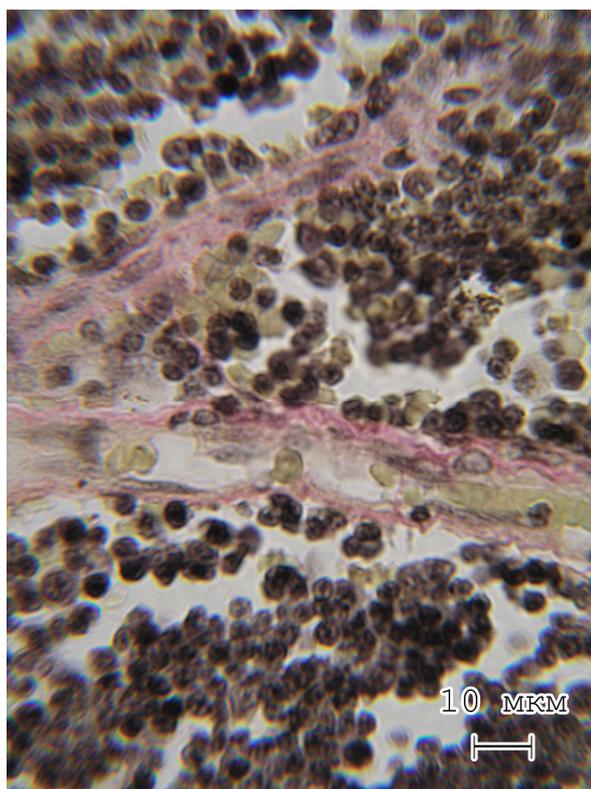


Рис. 7. Микрофотография мозгового вещества тимуса крысы 4-й группы, подвергавшейся воздействию формальдегида. Видны экстравазально расположенные эритроциты. Окраска по Ван Гизону. Об. 100.

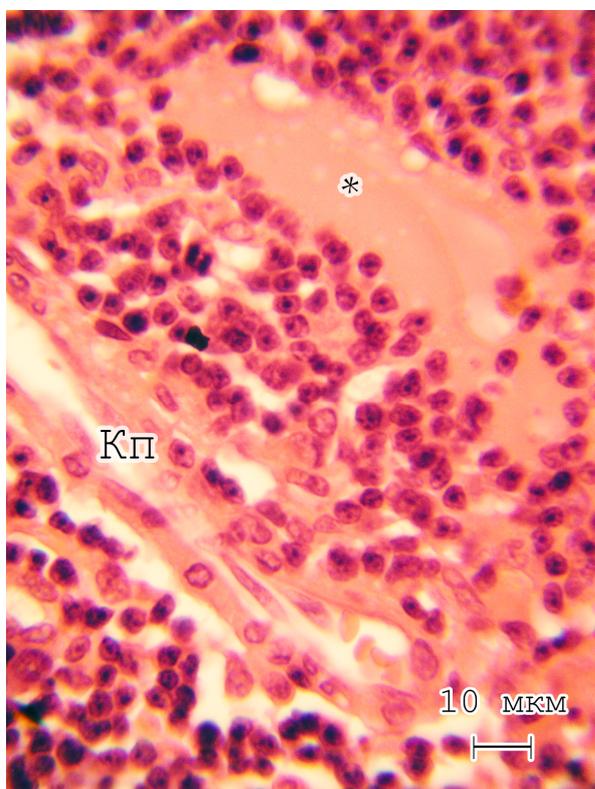


Рис. 8. Микрофотография мозгового вещества тимуса крысы 5-й группы, подвергавшейся воздействию формальдегида. Обозначения: Кп – кровеносный капилляр, звездочка – лимфатический капилляр. Окраска гематоксилином Карацци и эозином. Об. 100.

коркового вещества тимуса у животных, подвергавшихся воздействию ФА, была ниже показателей соответствующих групп контроля (табл.). В 1-й и 2-й группах животных отличия от значений соответствующих групп контрольной серии находились на уровне 3.14% ($p > 0.05$) и 4.56% ($p > 0.05$). Через 30 и 60 сут наблюдения площадь коркового вещества была ниже значений контроля на 7.67% ($p > 0.05$) и 7.53% ($p > 0.05$) соответственно. Достоверные различия значений площади, занимаемой корковым веществом, с показателями контроля определялись только в 6-й группе крыс – 14.34% ($p < 0.01$). Значения корково-мозгового индекса статистически достоверно отличались от данных соответствующих групп крыс контрольной серии в 3-й и 6-й группах. Эта разница составила 25.79% ($p < 0.05$) и 36.78% ($p < 0.01$) соответственно.

Количество клеток в субкапсулярной зоне коркового вещества у животных 1-, 2- и 3-й групп серии «Формальдегид» было меньше значений контроля на 4.35% ($p > 0.05$), 4.68% ($p > 0.05$) и 3.72% ($p > 0.05$) (рис. 1). В 4-й и 6-й группах животных этот показатель был ниже контроля на 8.90% ($p < 0.05$) и 9.63% ($p < 0.02$). Подсчет клеток в средней части коркового вещества тимуса животных, подвергавшихся воздействию ФА, не выявил достоверных различий с контролем. Максимально выраженное различие этого показателя от

контрольных значений регистрировалось в 4-й группе животных и составило 7.51% ($p > 0.05$). Количество клеток в мозговом веществе тимуса крыс 4-, 5- и 6-й групп было меньше значений соответствующих групп крыс контрольной серии. В этих случаях статистически значимая разница с данными контроля зафиксирована на уровне 15.59% ($p < 0.05$), 11.04% ($p < 0.01$) и 5.47% ($p < 0.05$) соответственно.

Фолат-управляемый одноуглеродный цикл является фундаментальным метаболическим процессом, происходящим в клетках, который обеспечивает синтез нуклеотидов. Одним из продуктов данного цикла выступает ФА, мощный агент, связывающий белок и ДНК. В частности, ФА генерируется в результате окислительного распада фолата. Кроме того, было установлено, что при обезвреживании ФА в клетках человека происходит генерирование формиатов, что способствуют синтезу нуклеотидов [13]. Таким образом, определенное количество ФА является обычным продуктом, выделяющимся в организме в нормальных условиях.

Данные многочисленных исследований демонстрируют, что ФА является весьма распространенным поллютантом, который в значительной степени распространен как снаружи, так и внутри помещений [8, 17].

При поступлении ингаляционным путем ФА адсорбируется слизистой дыхательных путей. Приблизительно 80% ФА подвергается окислению до формиата и углекислоты, после чего эти продукты выводятся во время выдоха. Часть ФА, которая проникает в кровеносное русло, накапливается в тканях. Следует отметить, что распределение ФА происходит неравномерно. Наибольший уровень ФА определяется в органах кроветворения, лимфоидной ткани и др. [5]. ФА способен вступать в реакцию с моноаминами и амидами, а также формировать связи с ДНК и белками [13]. В литературе имеются данные относительно эффектов ФА, следствием которых является изменение генов, ответственных за экспрессию клетками фактора некроза опухоли [14]. Кроме того, имеются данные, указывающие на влияние ФА на ряд иммунологических эффектов и обмен веществ. Указанные выше процессы могут лежать в основе реализации морфофункциональных изменений тимуса, обнаруженных в нашем исследовании.

Заключение

Под действием формальдегида наблюдается уменьшение площади коркового вещества тимуса, что приводит к уменьшению корково-мозгового индекса. При этом наблюдаются явления инверсии коркового и мозгового вещества. Под действием формальдегида в корковом веществе тимуса наблюдается кар-

тина «звездного неба». Уменьшение выраженности изменений в тимусе крыс, входивших в группу реадaptации, в сравнении с животными, получившими 90 экспозиций, свидетельствует об обратимости изменений, вызванных действием формальдегида.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Бобрышева И.В. Иммуномодулятор «Имунофан» влияет на клеточный состав морфофункциональных зон тимуса крыс и замедляет его возрастную инволюцию. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2016; 3:38–42 [Bobrysheva IV. Immunomodulator immunofan affects cell profile of morphofunctional zones of rathymus and delays its age-related involution. Bulletin of Russian State Medical University. 2016;3:34–8] (in Russian).
2. Волошин В.Н., Волошина И.С., Луговсков Д.А. Эффекты настойки эхинацеи пурпурной на морфогенез тимуса белых крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию эпихлоргидрина. Фундаментальные и прикладные аспекты морфогенеза человека: материалы всероссийской научной конференции с международным участием. Оренбург; 2017: 45–8 [Voloshin VN, Voloshina IS, Lugovskov DA. Effekty nastoiki ekhinatsei purpurnoi na morfogenez timusa belykh krysv, podvergavshikhsya ingyalyatsionnomu vozdeystviyu epikhlorgidrina. Fundamental and applied aspects of human morphogenesis: proceedings of the all-Russian scientific conference with international participation. Orenburg; 2017: 45–8] (in Russian).
3. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. М.: Профиль-2С; 2010 [Karkishchenko NN, Gracheva SV. Rukovodstvo po laboratornym zhyvotnym i alternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh. Moscow: Profil-2S; 2010] (in Russian).
4. Ковешников В.Г., Бибик Е.Ю. Функциональная морфология органов иммунной системы. Луганск: Виртуальная реальность; 2008. 187 [Koveshnikov VG, Bibik EYu. Funktsional'naya morfologiya organov immunnnoi sistemy. Lugansk: Virtual'naya real'nost'; 2008. 187] (in Russian).
5. Малютина Н.Н., Тараненко Л.А. Патофизиологические и клинические аспекты воздействия метанола и формальдегида на организм человека. Современные проблемы науки и образования. 2014; 2 [Malyutina NN, Taranenko LA. Pathophysiological and clinical aspects of exposure to methanol and formaldehyde on human body. Modern problems of science and education. 2014; 2] (in Russian).
6. Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды. Гигиена и санитария. 2016; 95(8): 701–7 [Rakhmanin YA. Actualization of methodological problems of

- reglamentation of chemical pollutions on the environment. *Hygiene and sanitation*. 2019 Oct 28;95(8):701–7] (in Russian). doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-701-707
7. *Халывкин А.В., Крутько В.Н.* Ранняя инволюция тимуса – проявление программы старения или программы развития? *Биохимия*. 2015; 80(12): 1889 – 1894 [Khalyavkin AV, Krutko VN. Early involution of the thymus – manifestation of program of aging or program of development? *Biokhimiia*. 2015;80(12):1889–94] (in Russian).
 8. *Ahn K.* The role of air pollutants in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Nov;134(5):993–9. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.023
 9. *Aldag N, Gunschera J, Salthammer T.* Release and absorption of formaldehyde by textiles. *Cellulose*. 2017 Jul 20;24(10):4509–18. doi: 10.1007/s10570-017-1393-8
 10. *Appelman LM, Woutersen RA, Zwart A, Falke HE, Feron VJ.* One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. *Journal of Applied Toxicology*. 1988 Apr;8(2):85–90. doi: 10.1002/jat.2550080204
 11. *Dewitt JC, Rockwell CE, Bowman CC.* Immunotoxicity testing?: methods and protocols. New York, Ny: Humana Press; 2018.
 12. *Esser C.* Environmental influences on the immune system. Springer-Verlag Wien; 2016. 378.
 13. *Burgos-Barragan G, Wit N, Meiser J, Dingler FA, Pietzke M, Mulderrig L, et al.* Erratum: Mammals divert endogenous genotoxic formaldehyde into one-carbon metabolism. *Nature*. 2017 Aug;548(7669):612–612. doi: 10.1038/nature23904
 14. *Kim SH, Choi J-W, Suh M-W, Lee JH, Oh S-H, Song J-J, et al.* Effect of Formaldehyde on Human Middle Ear Epithelial Cells. *BioMed Research International*. 2018;2018:1–8. doi: 10.1155/2018/6387983
 15. *Kim S-M, Hwang K-A, Choi D-W, Choi K-C.* The cigarette smoke components induced the cell proliferation and epithelial to mesenchymal transition via production of reactive oxygen species in endometrial adenocarcinoma cells. *Food and Chemical Toxicology*. 2018 Nov;121:657–65. doi: 10.1016/j.fct.2018.09.023
 16. *Maihom T, Probst M, Limtrakul J.* Computational study of the carbonyl–ene reaction between formaldehyde and propylene encapsulated in coordinatively unsaturated metal–organic frameworks M₃(btc)₂ (M = Fe, Co, Ni, Cu and Zn). *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2019;21(5):2783–9. doi: 10.1039/c8cp06841k
 17. *Ogawa M, Kabe I, Terauchi Y, Tanaka S.* A strategy for the reduction of formaldehyde concentration in a hospital pathology laboratory. *Journal of Occupational Health*. 2019 Jan;61(1):135–42. doi: 10.1002/1348-9585.12018
 18. *Xing F, Lu Z, Zhang S.* Study on the characteristics of formaldehyde emission from MDF. *Journal of Building Materials*. 2015;4:688–91.
 19. *Vargová M, Wagnerová J, Lišková A, Jakubovský J, Gajdová M, Štolcová E, et al.* Subacute Immunotoxicity Study of Formaldehyde in Male Rats. *Drug and Chemical Toxicology*. 1993 Jan;16(3):255–75. doi: 10.3109/01480549309081819
 20. *Wallig MA, Haschek WM, Rousseaux CG.* Fundamentals of toxicologic pathology. Academic Press; 2009.

Поступила в редакцию 27.09.2019
Принята в печать 3.02.2020

Received 27.09.2019
Accepted 3.02.2020

Для цитирования: Ваш И.Ю. Морфологические изменения тимуса белых крыс ювенильного возраста, подвергавшихся ингаляционному воздействию формальдегида. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020; 9(1): 16–23. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-16-23

For citation: Vash I.Yu. Morphological changes of the thymus of the juvenile white rats exposed to the inhalation of formaldehyde. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020; 9(1): 16–23. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-16-23