

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.2:613.84:616.4+616.8)–092.9  
doi:10.18499/2225-7357-2023-12-1-64-71  
1.5.22 – клеточная биология



## Иммунотоморфологическая оценка беременных крыс, подвергшихся пассивному табакокурению, и их потомства (нейроэндокринные аспекты)

А. А. Стадников✉, Н. А. Кузьмичева, Л. А. Пушкарева, Е. В. Ермолина,  
И. В. Михайлова, А. И. Смолягин

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

**Аннотация.** Цель исследования – комплексная оценка гистологических параметров гипоталамической нейросекреторной и иммунной систем у беременных крыс, подвергавшихся воздействию пассивного табакокурения, и их потомства. **Материал и методы.** Исследовали морфологические и иммунологические показатели беременных, подвергавшихся воздействию пассивного табакокурения и контрольных крыс линии Wistar, а также их потомства. Полученный материал обрабатывали с использованием гистологических, иммуногистохимических, морфометрических и иммунологических методов. **Результаты.** Полученные результаты показали, что у крыс, подвергавшихся воздействию пассивного табакокурения, увеличивались размеры нейросекреторных клеток (НСК) супраоптических (СО) и паравентрикулярных (ПВ) ядер гипоталамуса, возрастало число р53 позитивных НСК, уменьшалась экспрессия белка bcl-2. Табакокурение вызывало формирование проапоптотической доминанты в НСК СО и ПВ ядер гипоталамуса. Пассивное табакокурение приводило к снижению массы тела у беременных крыс, уменьшению количества тимоцитов и миелокариоцитов. У крысят, родившихся от животных, подвергавшихся воздействию пассивного табакокурения, наблюдалось замедление процессов постнатальной дифференцировки коры надпочечников (пучковой зоны) при сохранении протяженной зоны фетальной коры. При этом задержки гисто- и морфогенезов отмечались как в органах первичного (тимус), так и вторичного (селезенка, лимфатические узлы) звеньев иммуногенеза. У таких крысят регистрировалось снижение массы тела и тимуса, числа тимоцитов и спленоцитов. **Заключение.** Совокупность результатов исследования свидетельствует о том, что пассивное табакокурение вызывает изменения иммунодепрессивного характера у беременных крыс и их потомства на фоне задержки постнатальных гистогенезов и проапоптотических проявлений в нонапептидергической гипоталамо-гипофизарной адренотимической системе, что может быть расценено как неблагоприятный фактор в реализации механизмов нейроэндокринной регуляции процессов адаптогенеза.

**Ключевые слова:** беременные крысы, пассивное табакокурение, морфологические показатели, иммунологические показатели

**Финансирование:** работа выполнена при поддержке программы «Университетский научный грант» ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Стадников А.А., Кузьмичева Н.А., Пушкарева Л.А., Ермолина Е.В., Михайлова И.В., Смолягин А.И. Иммунотоморфологическая оценка беременных крыс, подвергшихся пассивному табакокурению, и их потомства (нейроэндокринные аспекты) // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. Т. 12, №1. С. 64–71. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-1-64-71>

## ORIGINAL ARTICLES

Original article

## Immunomorphological Evaluation of Pregnant Rats Exposed to Passive Smoking and their Offspring (Neuroendocrine Aspects)

A. A. Stadnikov✉, N. A. Kuz'micheva, L. A. Pushkareva, E. V. Ermolina,  
I. V. Mikhailova, A. I. Smolyagin

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

**Abstract.** The aim of the study was to comprehensively assess histological parameters of the hypothalamic neurosecretory and immune systems in pregnant rats exposed to passive smoking and their offspring. **Material and methods.** We studied morphological and immunological parameters of pregnant Wistar rats exposed to passive smoking and those of the control group, as well as their offspring. The obtained

material was processed using histological, immunohistochemical, morphometric and immunological methods. **Results.** The results obtained demonstrated that in rats exposed to passive smoking, the sizes of neurosecretory cells (NSCs) of the supraoptic (SO) and paraventricular (PV) nuclei of the hypothalamus increased, the number of p53 positive NSCs increased, and bcl-2 protein expression decreased. Tobacco smoking caused formation of a proapoptotic dominant in the neurosecretory cells of the supraoptic and paraventricular nuclei of the hypothalamus. Passive smoking led to a decreased body weight, a decreased number of thymocytes and myelokaryocytes in pregnant rats. In young rats born from the animals exposed to passive smoking, there was a slowdown in the processes of postnatal differentiation of the adrenal cortex (fascicular zone) with preservation of the extended zone of the fetal cortex. Notably, histo- and morphogenesis both in the organs of the primary (thymus) and secondary (spleen, lymph nodes) links of immunogenesis were delayed. In such young rats, a decreased body weight, thymus, number of thymocytes and splenocytes were recorded. **Conclusion.** Total results of the study evidence that passive smoking causes immunosuppressive changes in pregnant rats and their offspring combined with delayed postnatal histogenesis and proapoptotic manifestations in the nonapeptide-dergic hypothalamic-pituitary adrenocortical system, which can be regarded as an unfavorable factor in the implementation of the neuroendocrine regulative mechanisms of adaptogenesis processes.

**Keywords:** pregnant rats, passive smoking, morphological parameters, immunological parameters

**Funding:** the study was supported by the program "University Research Grant" of Orenburg State Medical University

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interests.

**For citation:** Stadnikov A.A., Kuz'micheva N.A., Pushkareva L.A., Ermolina E.V., Mikhailova I.V., Smolyagin A.I. Immunomorphological Evaluation of Pregnant Rats Exposed to Passive Smoking and their Offspring (Neuroendocrine Aspects). Journal of Anatomy and Histopathology. 2023. V. 12, №1. P. 64–71. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-1-64-71>

## Введение

В настоящее время на фоне сохраняющейся неблагоприятной демографической ситуации в России идет поиск новых методов профилактики и коррекции нарушений репродуктивного здоровья потомства. В связи с этим, разрабатываются комплексные подходы с использованием экспериментальных и клинических моделей воздействия негативных экологических факторов, в том числе пассивного табакокурения на организм матери и потомства. Пассивное табакокурение рассматривается как стрессорное воздействие, в ответ на которое активно реагируют гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная и иммунная системы организма [12, 14]. Несмотря на достаточное количество исследований, посвященных отдельным механизмам влияния пассивного табакокурения на экспериментальных животных и их потомство [11, 13, 15, 18], а также учитывая тесные взаимосвязи между нервной и иммунной системами [10], представляет интерес сравнительная характеристика комплекса морфологических и иммунологических параметров у беременных крыс, подвергавшихся воздействию пассивного табакокурения во время беременности, и у крысят, рожденных от данных самок. Выявленные закономерности будут служить основанием их использования для оценки реакций потомства от крыс при пассивном табакокурении. Полученные данные будут представлять существенный интерес для раскрытия механизмов приспособления развивающегося организма к неблагоприятным антропогенным воздействиям. Результаты будут являться обоснованием возможности применения иммуномодуляторов для профилактики отрицательных воздействий на потомство от пассивно куривших матерей.

Целью данного исследования явилась комплексная оценка гистологических параметров гипоталамической нейросекреторной и иммунной систем беременных крыс, подвергавшихся воздействию пассивного табакокурения, и их потомства.

## Материал и методы исследования

Исследования были выполнены на 20 опытных и 10 контрольных половозрелых крысах-самках линии Wistar массой 200–300 г и на 20 крысятах в возрасте 21 дня от рождения. Эксперименты были проведены с учетом этических норм и рекомендаций по гуманизации работы с лабораторными животными, отраженными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей» (Страсбург, 1998); приказом МЗ РФ N 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Проведенное исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 249 от 11.03.2020).

Все животные были разделены на 5 групп. В 1-ю группу вошли 10 контрольных небеременных самок, во 2-ю – 10 крыс, подвергнутых эвтаназии на 20-й день беременности, в 3-ю – 10 крыс подвергавшихся пассивному табакокурению и выведенных из эксперимента на 20-й день беременности, в 4-ю – 10 крысят из потомства контрольных самок, взятых на 21-й день от рождения, в 5-ю – 10 21-дневных крысят из потомства самок, подвергавшихся пассивному табакокурению. Отсчет сроков беременности самок 2-й и 3-й групп вели с момента обнаружения сперматозоидов в вагинальных мазках.

После установления беременности, самки с 1-х по 20-е сутки содержались в вентилируемых со скоростью 95 м<sup>3</sup>/час герметичных

Таблица 1 / Table 1

**Морфометрические показатели нейросекреторных клеток («светлых», функционально активных) супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса беременных крыс, (мкм;  $M \pm m$ )**

**Morphometric parameters of neurosecretory cells («light», functionally active) of supraoptic and paraventricular hypothalamic nuclei in pregnant rats, ( $\mu\text{m}$ ;  $M \pm m$ )**

Показатели		1-я группа	2-я группа	3-я группа
Цитоплазма	СО	22,3 $\pm$ 1,8	22,8 $\pm$ 1,6	25,8 $\pm$ 1,2
	ПВ	25,4 $\pm$ 2,2	24,6 $\pm$ 1,4	29,8 $\pm$ 1,9
Ядро	СО	12,6 $\pm$ 1,1	12,8 $\pm$ 0,8	16,1 $\pm$ 1,3
	ПВ	15,1 $\pm$ 1,1	13,6 $\pm$ 1,4	18,4 $\pm$ 1,2
Ядрышко	СО	6,3 $\pm$ 0,8	6,8 $\pm$ 0,7	8,7 $\pm$ 0,6
	ПВ	7,1 $\pm$ 0,9	7,6 $\pm$ 0,7	10,1 $\pm$ 1,2

Примечание: СО – супраоптическое ядро, ПВ – паравентрикулярное ядро; измерения проводились с помощью винтового окуляра–микрометра МОВ 4у (об.90, ок.10).

Note: СО – supraoptic nucleus, ПВ – paraventricular nucleus; measurements were carried out using a screw eyepiece–micrometer MОВ 4у (ob.90, oc.10).

камерах ( $V = 0,374 \text{ м}^3$ ). При этом животные 3-й группы 5 дней в неделю подвергались фумигации сигаретным дымом, полученным от 1 тлеющей сигареты, каждые 60 минут, с 9:00 до 17:00 местного времени. Концентрация твердых взвешенных частиц в воздухе при фумигации составляла 1 мг/м<sup>3</sup>. Гермокамеры, в которых содержались самки контрольной группы, вентилировались только атмосферным воздухом [2].

Животные содержались в стандартных условиях, при 12-часовом световом режиме и свободном доступе к воде и корму. Эвтаназию осуществляли дислокацией шейных позвонков под эфирным наркозом. Весь полученный материал (гипоталамус, надпочечники, тимус, селезенка, лимфоузлы) был подвергнут однотипной гистологической обработке. Гипоталамус выделяли при помощи бинокулярной лупы 4-кратного увеличения, используя острое лезвие, ориентируясь на перекрест зрительных нервов. Для целей светооптического исследования материал фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина, дегидратировали в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин–целлоидин. Депарафинированные срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Линейные размеры ядер, ядрышек, а также отделов коры надпочечников были получены при помощи окуляра–линейки и винтового окуляра–микрометра МОВ-1 $\times$ 4 [1].

Для определения экспрессии синтеза проапоптотического белка p53 и антиапоптотического белка bcl-2 объекты фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина, дегидратировали и заливали в парафиновые блоки. Толщина срезов была идентичной световой микроскопии. Гистологические срезы в последующем инкубировали с соответствующими моноклональными антителами (наборы «Kit» фирмы Dako, Дания) в рабочем разведении 1:50. Для визуализации иммунопозитивных структур использовали стрептавидин-биотинный пероксидазный метод [5]. Массу тела, тимуса и селезенки, количество

тимоцитов, спленоцитов, миеелокариоцитов определяли в соответствии с лабораторными методами исследования экспериментальных животных [3].

Для статистической обработки данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики на основе программы «Statistica for Windows» v. 9.0. Характер распределения определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В зависимости от характера распределения проверку статистических гипотез осуществляли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Результаты морфометрических исследований супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса крыс не выявили существенных различий данных параметров у контрольных (1-я группа) и беременных (2-я группа) самок (табл. 1). В то же время, в условиях пассивного табакокурения у беременных самок (3-я группа) отмечалась тенденция к увеличению размеров цитоплазмы, ядер, ядрышек «светлых», функционально активных нанопептидергических нейронов СО и ПВ ядер гипоталамуса.

Иммуноцитохимический анализ нейросекреторных клеток СО и ПВ ядер гипоталамуса (по показателям экспрессии синтеза протеина p53) показал возрастание числа иммунопозитивных клеток у животных, подвергавшихся воздействию пассивного табакокурения (3-я группа). Так у контрольных крыс 1-й группы этот показатель составлял 0,24 $\pm$ 0,01% (СО), 0,21 $\pm$ 0,01% (ПВ), а у крыс 3-й группы – 0,51 $\pm$ 0,01% (СО) и 0,48 $\pm$ 0,01% (ПВ) соответственно. С другой стороны, показатели экспрессии белка bcl-2 у этих клеток достоверно не отличались от контроля. Показатели экспрессии синтеза протеина p53 и экспрессии белка bcl-2 у крыс 2-й группы

Таблица 2 / Table 2

**Протяженность различных зон коры надпочечников крыс в условиях эксперимента, (мкм; M±m)**  
**The length of different zones of the adrenal cortex in rats under experimental conditions, (μm; M±m)**

Зоны коры	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Клубочковая	44,6±2,6	46,1±2,2	49,4±3,1
Пучковая	151,6±6,8	155,7±7,1	165,8±6,5
Сетчатая	31,2±1,7	30,8±2,2	29,9±1,4

Примечание: измерения проводились с помощью винтового окуляра—микрометра МОВ 4у (об.90, ок.10).  
 Note: measurements were carried out using a screw eyepiece—micrometer МОВ 4у (ob.90, oc.10).

Таблица 3 / Table 3

**Влияние пассивного табакокурения на количество ядросодержащих клеток в крови и лимфоидных органах беременных крыс Wistar (Me [25;75])**  
**Passive smoking effect on the number of nucleated cells in the blood and lymphoid organs of pregnant Wistar rats (Me [25;75])**

Показатели		1-я группа n=10	2-я группа n=10	3-я группа n=10
Масса животного, г		202 [200; 220]	340 [295; 350]*	300 [300; 309]*
Тимус	масса, мг	275 [227; 344]	235 [198; 293]	236 [216; 250]
	число тимоцитов, ×10 <sup>6</sup> /орган	495 [409; 640]	300 [240; 465]*	236 [214; 244]*
Селезенка	масса, мг	533 [497; 595]	515 [477; 720]	561 [543; 572]
	число кариоцитов, ×10 <sup>6</sup> /орган	480 [401; 609]	580 [483; 708]	540 [435; 583]
Число миелокариоцитов, ×10 <sup>6</sup> /орган		95 [77; 112]	60 [44; 72]*	65 [62; 72]*

Примечание: \* – статистически значимые различия (p<0,05) с показателями 1 контрольной группы.  
 Note: \* – statistically significant differences (p<0,05) compared with the parameters of the 1st control group.

значимо не отличались от соответствующих показателей 1-й контрольной группы.

Таким образом, можно предположить, что пассивное табакокурение приводит не только к функциональному напряжению нано-пептидергической нейросекреторной системы, но и к формированию проапоптотической доминанты у нейросекреторных клеток СО и ПВ ядер гипоталамуса, что может быть расценено как неблагоприятный фактор в реализации данными ядрами гипоталамуса регуляции адаптогенеза.

Аналогичные результаты получены при исследовании надпочечников у крыс данных групп. Выявлена тенденция к увеличению размеров клубочковой и пучковых зон надпочечников у беременных самок, подвергавшихся пассивному табакокурению по сравнению с такими же параметрами у контрольных и беременных крыс (табл. 2).

Наряду с морфологическими исследованиями проведен сравнительный анализ иммунологических показателей контрольных (1-я группа), беременных (2-я группа) и беременных, подвергавшихся воздействию табачного дыма (3-я группа), крыс (табл. 3).

Установлено, что на 20-й день беременности масса животных ожидаемо увеличивалась по сравнению с массой контрольных крыс. Вместе с тем показано, что на 20-й день беременности отмечалось достоверное снижение массы крыс, подвергавшихся воздейст-

вию пассивного табакокурения, по сравнению с беременными контрольными самками. Масса тимуса и селезенки у животных контрольных и опытных групп достоверно не изменялась. Важно отметить, что число тимоцитов достоверно снижалось у животных 2-й и 3-й групп, при этом наименьшее количество тимоцитов отмечалось у крыс, подвергавшихся воздействию табачного дыма. Число спленоцитов у большинства беременных крыс в контроле и опыте имело небольшую тенденцию к увеличению. Напротив, количество миелокариоцитов у животных всех групп было достоверно снижено по сравнению с аналогичным показателем у интактных животных. Таким образом, беременность контрольных и опытных крыс приводила к увеличению их массы, и напротив, снижала уровень содержания тимоцитов и миелокариоцитов.

На следующем этапе исследования проводился анализ морфологических и иммунологических параметров у крысят, родившихся от самок, подвергавшихся воздействию пассивного табакокурения. Аномалий развития плодов у крысят, родившихся от самок опытной и контрольной групп, выявлено не было. Тем не менее совокупность результатов и их анализ показали, что у потомства, рожденного от самок, подвергавшихся пассивному табакокурению, имело место отставание (задержка) процессов гистоморфогенезов изученных органов по сравнению с контрольной группой.

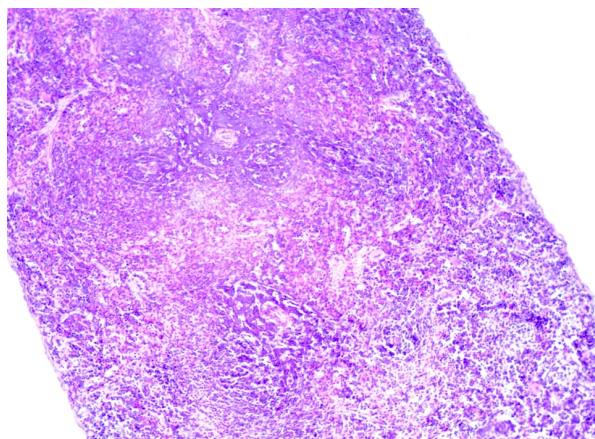


Рис. 1. Фрагмент селезенки 21-дневного крысенка, рожденного от самки, подвергавшейся пассивному табакокурению. Окраска гематоксилином Майера и эозином, увеличение об. 20, ок. 10.  
Fig. 1. A fragment of the spleen in a 21-day-old young rat born from a rat exposed to passive smoking. Mayer's hematoxylin staining, magnification 20×10.

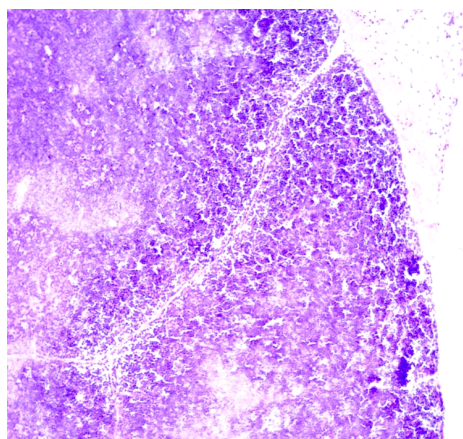


Рис. 2. Дольки тимуса 21-дневного крысенка, рожденного от самки, подвергавшейся пассивному табакокурению. Окраска гематоксилином Майера и эозином, увеличение об. 20, ок. 10.  
Fig. 2. Thymus lobules in a 21-day-old young rat born from a rat exposed to passive smoking. Mayer's hematoxylin staining, magnification 20×10.

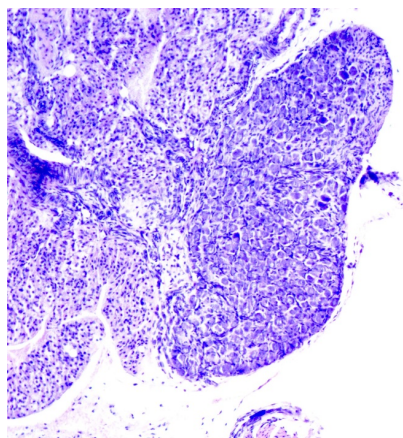


Рис. 3. Лимфатический узел 21-дневного крысенка, рожденного от крысы, подвергавшейся пассивному табакокурению. Окраска гематоксилином Майера и эозином, увеличение об. 20, ок. 10.  
Fig. 3. Lymph node in a 21-day-old young rat born from a rat exposed to passive smoking. Mayer's hematoxylin staining, magnification 20×10.

Так в селезенке красная и белая пульпа не были четко дифференцированы (рис. 1).

Отмечалось выраженное полнокровие за счет расширения синусоидных капилляров. В паренхиме органа регистрировали эритроцитарные, гранулоцитарные и мегакариоцитарные колонии, что свидетельствовало о сохранении у потомства данных животных экстрамедулярного гемопоэза эмбрионального характера. В тимусе на фоне хорошо выраженной дольчатости органа не идентифицировались кортикальная и медулярная зоны, и наблюдалась слабая васкуляризация (рис. 2).

В мезентериальных лимфатических узлах отсутствовала дифференцировка на корковое и мозговое вещество, не определялись лимфоидные фолликулы, мозговые тяжи, синусы (рис. 3).

Гистологическое изучение надпочечников у крысят, рожденных от самок, подвергавшихся пассивному табакокурению, показало уменьшение протяженности пучковой зоны (зоны секреции глюкокортикоидов). Так у данной группы животных протяженность пучковой зоны составляла  $118,6 \pm 4,6$  мкм (в контроле –  $162,7 \pm 5,2$  мкм) ( $p < 0,05$ ). У потомства крыс, подвергавшихся воздействию табачного дыма, в лимфоидных органах отсутствовала четкая дифференцировка на Т- и В-зоны. В то же время у потомства крыс, не находившихся в условиях фумигации, отчетливо дифференцировались реактивные центры лимфоидных фолликулов селезенки и лимфатических узлов (В-зоны), перикортикальная зона в лимфатических узлах и периаартериальные муфты в селезенке (Т-зоны).

Иммуноцитохимические исследования показали, что условия пассивного табакокурения индуцируют апоптоз тимоцитов и лимфоцитов в Т-зонах селезенки и лимфатических узлов. Так у крысят контрольной группы р53-позитивные клетки не определялись. У крысят, родившихся от самок, подвергавшихся пассивному табакокурению, число апоптотных дискретных телец в тимусе составляло  $4,6 \pm 0,2\%$ , в селезенке –  $5,2 \pm 1,1\%$ , в лимфатических узлах –  $6,1 \pm 1,6\%$ . Следует отметить, что апоптотные тельца не подвергались фагоцитозу. Этот факт требует дальнейшего углубленного изучения с позиций установления механизмов влияния пассивного табакокурения на процессы аутофагии у потомства таких крыс. Экспрессия синтеза протеина bcl2 не регистрировалась ни у потомства опытных, подвергавшихся воздействию табачного дыма, ни у контрольных крыс.

Таким образом, у потомства, родившегося от самок, подвергавшихся воздействию пассивного табакокурения, имело место замедление постнатальной дифференцировки коры надпочечников (пучковой зоны) при сохранении увеличенной протяженности фетальной коры. Замедление гисто- и



Таблица 4 / Table 4

**Сравнение иммунологических показателей у крысят, родившихся от контрольных и пассивно куривших крыс Вистар (Me [25;75])**  
**Comparison of immunological parameters in young rat born from Wistar rats of the control group and passively smoking (Me [25;75])**

Показатели		4 группа n=10	5 группа n=10
Масса животного, г		37 [32; 38]	31 [30; 34]*
Тимус	масса, мг	126 [117; 137]	95 [92; 110]*
	число тимоцитов, $\times 10^6$ /орган	167 [145; 173]	130 [115; 135]*
Селезенка	масса, мг	95 [84; 111]	103 [94; 107]
	число кариоцитов, $\times 10^6$ /орган	118 [108; 137]	98 [88; 110]*
Число миелокариоцитов, $\times 10^6$ /орган		25 [22; 28]	21 [20; 25]

Примечание: \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с показателями 1-й контрольной группы.  
 Note: \* – statistically significant differences ( $p < 0,05$ ) compared with the parameters of the 1st control group.

морфогенезов отмечалось и в органах первичного (тимус) и вторичного (селезенка, лимфатические узлы) звеньев иммуногенеза. В селезенке таких крысят продолжались активные процессы экстрамедулярного гемопоэза (в сравнении с контрольной группой животных).

В табл. 4 представлены иммунологические показатели крысят, родившихся от контрольных и опытных самок. Установлено уменьшение массы тела крысят в опытной группе по сравнению с контрольными животными. У потомства крыс, подвергавшихся воздействию табачного дыма, были достоверно снижены масса тимуса, число тимоцитов и спленоцитов. Масса селезенки и уровень миелокариоцитов значимо не отличались в опытной группе от контрольной.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что выявленные изменения исследуемых иммунологических показателей более выражены у крыс, подвергавшихся воздействию пассивного табакокурения, и их потомства. Так, на 20-й день беременности у опытных крыс отмечалось достоверное снижение массы животных, числа тимоцитов и миелокариоцитов. У крысят, родившихся от опытных самок, по сравнению с контрольными животными, так же отмечалось снижение массы тела и массы тимуса, количества тимоцитов и спленоцитов.

Обсуждая результаты исследования, необходимо отметить, что полученные данные свидетельствовали в пользу развития индуцированного варианта вторичного иммунодефицита у крысят, характеризующегося разнонаправленными изменениями массы и количества клеток в лимфоидных органах у потомства самок, подвергавшихся воздействию табачного дыма, во время беременности. Важно отметить, что эндогенная интоксикация самок крыс, вызываемая пассивным табакокурением, обладает отрицательным воздействием как на клеточные и сосудистые образования головного мозга с развитием церебральных дисфункций, так и на развитие иммунной системы [6]. В основе выявленных изменений иммунологических параметров может лежать

внутриутробная гипоксия и фетоплацентарная недостаточность [8, 16]. В пользу данного предположения свидетельствуют данные литературы о том, что внутриутробная гипоксия связана с повышением концентрации карбоксигемоглобина, содержащегося в табачном дыме, и с вазоконстрикторным действием никотина, вызывающим снижение плацентарного кровотока [18]. Фетоплацентарная недостаточность, возникающая под действием табачного дыма, способствует задержке внутриутробного развития, что проявляется в будущем снижением массы тела у потомства [9, 17]. Известно, что при воздействии токсикантов табачного дыма в наибольшей степени страдает лимфоидная линия клеток [20], так как их полигидроокисленные метаболиты аккумулируются в костном мозге и лимфоидных органах, вызывая гипоплазию центральных и периферических органов иммунитета [7, 19]. Видимый признак такого явления – это уменьшение клеточности в органах кроветворения и лимфоидных органах (селезенке, тимусе), что установлено в настоящей работе.

### Заключение

Совокупность результатов исследования свидетельствует о том, что пассивное табакокурение вызывает изменения иммунодепрессивного характера у беременных крыс и их потомства на фоне задержки постнатальных гистогенезов и проапоптотических проявлений в нанопептидергической ГТАКС [4], что может быть расценено как неблагоприятный фактор в реализации механизмов нейроэндокринной регуляции процессов адаптогенеза.

### Список источников / References

1. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии. М.: Медицина; 2003. Avtandilov GG. Morfometriya v patologii. Moscow: Meditsina; 2003 (In Russ.).
2. Большечевский С.Е., Зинченко Е.А., Мирошников И.В. Особенности респираторной активности бульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крыс, перенесших в период

- внутриутробного развития воздействие пассивного табакокурения (in vitro). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015;(57):77–83.
- Bolychevsky S.E., Zinchenko E.A., Miroshnichenko I.V. Features of Respiratory Activity of Bulbospinal Preparations of the Brain in the Newborn Rats during the Intrauterine Development under Passive Smoking (In Vitro). Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2015;(57):77–83. (In Russ.).
3. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск, 2000.
- Volchegorskii IA, Dolgushin II, Kolesnikov OL. Eksperimental'noe modelirovanie i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktivnykh organizma. Chelyabinsk, 2000. (In Russ.).
4. Ермолина Е.В., Митрофанова И.С., Стадников А.А., Смолягин А.И. Структурные преобразования органов гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной и иммунной систем крыс при воздействии хрома и бензола. Астраханский медицинский журнал. 2013;8(1):80–3.
- Ermolina EV, Mitrofanova IS, Stadnikov AA, Smolyagin AI. The structural transformation of the hypothalamic-pituitary adrenocortical and immune systems of rats in exposure to chromium and benzene. Astrakhan Medical Journal. 2013;8(1):80–3. (In Russ.).
5. Киясов А.П. Современные технологии морфологических исследований: методическое пособие для студентов, аспирантов и врачей-патологов. Казань: КГМУ; 2001.
- Kiyasov AP. Sovremennye tekhnologii morfologicheskikh issledovaniy: metodicheskoe posobie dlya studentov, aspirantov i vrachei-patologov. Kazan: KGMU; 2001. (In Russian).
6. Милованов А.П. Патология системы мать - плацента - плод: Рук. для врачей. М.: Медицина; 1999.
- Milovanov AP. Patologiya sistemy mat' - platsenta - plod: Ruk. dlya vrachei. Moscow: Medicina; 1999. (In Russ.).
7. Михайлова И.В., Стадников А.А., Пушкарева Л.А., Исенгулова А.А., Кузьмичева Н.А., и др. Оценка физиологических и морфологических параметров у крысят, родившихся от пассивно куривших самок. Сообщение 2. Российский иммунологический журнал. 2019;22(2-1):411–3.
- Mikhailova IV, Stadnikov AA, Pushkareva LA, Isengulova AA, Kuzmicheva NA, et al. Estimation of physiological and morphological parameters in rats born from passively smoked females. Message 2. Russian Journal of Immunology. 2019;22(2-1):411–3. (In Russ.). doi: 10.31857/S102872210006914-0
8. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. М.: Медицинское информационное агентство; 2008.
- Poletaev AB. Immunofiziologiya i immunopatologiya. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008. (In Russ.).
9. Смолягин А.И., Михайлова И.В., Ермолина Е.В., Пушкарева Л.А., Исенгулова А.А., и др. Оценка иммунологических показателей у крысят, родившихся от пассивно куривших самок. Сообщение 1. Российский иммунологический журнал. 2019;22(2-1):548–50.
- Smolagin AI, Mikhailova IV, Ermolina EV, Pushkareva LA, Isengulova AA, et al. Estimation of immunological indicators in rats born from passively smoked male. Message 1. Russian Journal of Immunology. 2019;22(2-1):548–50. (In Russ.). doi: 10.31857/S102872210006969-0
10. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммуитет беременной женщины. М.: Медицинская книга; 2003.
- Shmagel' KV, Chereshev VA. Immunitet beremennoi zhenshchiny. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2003. (In Russ.).
11. Alzu'bi A, Al Zoubi MS, Abdelhady GT, Al-Trad B, Omari S, Abualarjah MI, et al. Reduced placental size and increased apoptosis are associated with prenatal nicotine exposure in rats. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2022 Mar;26(5):1586–93. doi: 10.26355/eurrev\_202203\_28225
12. Brunton PJ, Russell JA, Douglas AJ. Adaptive Responses of the Maternal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis during Pregnancy and Lactation. Journal of Neuroendocrinology. 2008 Jun;20(6):764–76. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01735.x
13. Hall BJ, Cauley M, Burke DA, Kiany A, Slotkin TA, Levin ED. Cognitive and Behavioral Impairments Evoked by Low-Level Exposure to Tobacco Smoke Components: Comparison with Nicotine Alone. Toxicological Sciences. 2016 Feb 26;151(2):236–44. doi: 10.1093/toxsci/kfw042
14. Kilic S, Yuksel B, Lortlar N, Sertyel S, Aksu T, Batioglu S. Environmental tobacco smoke exposure during intrauterine period promotes granulosa cell apoptosis: a prospective, randomized study. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012 Apr 24;25(10):1904–8. doi: 10.3109/14767058.2012.678440
15. Lei F, Wang W, Fu Y, Wang J, Zheng Y. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in parafacial respiratory group induced by maternal cigarette smoke exposure in rat offspring. Free Radical Biology and Medicine. 2018 Dec;129:169–76. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.003
16. Mammel B, Kv?rik T, Szab? Z, Gyarmati J, Ertl T, Farkas J, et al. Prenatal cigarette smoke exposure slightly alters neurobehavioral development in neonatal rats: Implications for developmental origins of health and disease (DoHAD). Physiology International. 2020 Mar 1;107(1):55–66. doi: 10.1556/2060.2020.00007
17. Mehta H, Nazzal K, Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. Inflammation Research. 2008 Nov;57(11):497–503. doi: 10.1007/s00011-008-8078-6
18. Moraes CA de, Thal BVN, Bannwart JV, Jacomini RA, Breda-Stella M, Carvalho CAF. Impact of passive smoking on renal vascular morphology. einstein (S?o Paulo). 2022 Jul 25;20. doi: 10.31744/einstein\_journal/2022AO0011
19. Navarro HA, Basta PV, Seidler FJ, Slotkin TA. Adolescent nicotine: deficits in immune function. Developmental Brain Research. 2001 Oct;130(2):253–6. doi: 10.1016/s0165-3806(01)00256-5
20. Singh SP, Razani-Boroujerdi S, Pena-Philippides JC, Langley RJ, Mishra NC, Sopori ML. Early postnatal exposure to cigarette smoke impairs the antigen-specific T-cell responses in the spleen. Toxicology Letters. 2006 Dec;167(3):231–7.

### Информация об авторах

✉ Стадников Александр Абрамович – д-р. биол. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Оренбургского государственного медицинского университета; ул. Советская, 6, Оренбург, 460000, Россия; k\_histology@orgma.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-6107-0534>  
Кузьмичева Наталия Александровна – старший преподаватель кафедры фармацевтической химии Оренбургского государственного медицинского университета; kuzmichevanatalia85@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-5388-7026>  
Пушкарева Людмила Анатольевна – аспирант кафедры нормальной физиологии Оренбургского государственного медицинского университета; pushkarevamila@mail.ru  
<https://orcid.org/0009-0000-1929-4334>  
Ермолина Евгения Вячеславовна – канд. биол. наук, биолог иммунологической лаборатории Научно-исследовательского центра Оренбургского государственного медицинского университета; problab.orenburg@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1554-3943>  
Михайлова Ирина Валерьевна – д-р. биол. наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии Оренбургского государственного медицинского университета; michaylova74@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-4465-0887>  
Смолягин Александр Иванович -- д-р. мед. наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики Оренбургского государственного медицинского университета; a.i.smolyagin@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5573-6646>

### Information about the authors

✉ Aleksandr A. Stadnikov – Doct. Sci. (Bio.), Prof., head of the Department of histology, cytology and embryology of Orenburg State Medical University; ul. Sovetskaya, 6, Orenburg, 460000, Russia;  
k\_histology@orgma.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-6107-0534>  
Nataliya A. Kuz'micheva – senior teacher of the Department of Pharmaceutical Chemistry of Orenburg State Medical University;  
kuzmichevanatalia85@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-5388-7026>  
Lyudmila A. Pushkareva – postgraduate student of the Department of Normal Physiology of Orenburg State Medical University; pushkarevamila@mail.ru  
<https://orcid.org/0009-0000-1929-4334>  
Evgeniya V. Ermolina – Cand. Sci. (Biol.), biologist of the immunology laboratory of Scientific Research Center of Orenburg State Medical University;  
problab.orenburg@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1554-3943>  
Irina V. Mikhailova – Doct. Sci. (Med.), Associate Professor, head of the Department of Pharmaceutical Chemistry of Orenburg State Medical University;  
michaylova74@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-4465-0887>  
Aleksandr I. Smolyagin – Doct. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry of Orenburg State Medical University;  
a.i.smolyagin@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5573-6646>

Статья поступила в редакцию 19.10.2022; одобрена после рецензирования 6.02.2023; принята к публикации 20.03.2023.  
Submitted 19.10.2022; Revised 6.02.2023; Accepted 20.03.2023.