

*В.И. Стахович, к.м.н., Н.Н. Недопитанская, к.б.н.,
С.Н. Кузьминский к.м.н., В.Е. Кривенчук д.ф.н.,
С.В. Мурашко к.х.н.*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИМУСА КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ 2,3,7-ТРИХЛОРДИБЕНЗО- ПАРА-ДИОКСИНОМ

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя, г. Киев

Среди полихлорированных дибензодоксинов и дибензофуранов (ПХДД и ПХДФ) (далее — диоксинов) наибольшей токсичностью обладают 17 изомеров, у которых заместители атомов водорода, связанных с атомами углерода бензольных колец (атомы хлора), наряду с другими положениями, обязательно должны находиться в 2,3,7,8-положениях бензольных колец. Самым токсичным из них, токсичнее цианидов, стрихнина и кураре, является 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксин (ТХДД). Общее количество возможных изомеров только для ПХДД — 75. Все они являются высокотоксичными и высокостабильными примесями некоторых пестицидов и промышленных химикатов, образующихся при синтезе этих соединений, а также в результате различных технологических процессов некоторых производств и повседневной хозяйственной деятельности. В природе они не встречаются и никогда не находили технического использования [1-5].

2,3,7-Трихлордибензо-пара-диоксин (2,3,7-ТХДД) является одним из 75 возможных изомеров ПХДД, практически не изученным в токсикологическом отношении.

Многочисленными экспериментальными исследованиями показана возможность прямого влияния диоксинов на тимус. При всей вариабельности клинической картины острой интоксикации диоксинами у различных видов теплокровных атрофия тимуса является одним из наиболее характерных симптомов [6].

Снижение массы тимуса при

воздействии 2,3,7,8-ТХДД является основой модели токсичности ПХДД у крыс [7,8]. В опытах по культивированию *in vitro* монослоев эпителиальных клеток тимуса человека и тимоцитов (предшественников Т-лимфоцитов) с добавлением в культуральную среду 2,3,7,8-ТХДД в концентрации 10 нМ установлено [6-8] нарушение дифференцировки тимоцитов, что проявлялось в угнетении реакции тимоцитов на митогены Кон-А и ФГА (на 25-30%). У наиболее чувствительного к действию 2,3,7,8-ТХДД штамма эпителиальных клеток тимуса человека (НиТе-М) угнетение митотической активности наблюдалось уже при концентрации диоксида 0,1 нМ. Инкубационная среда от монослоев тимусных эпителиальных клеток, полученная через 24 ч после добавления в культуру 2,3,7,8-ТХДД, также угнетала митотическую активность тимоцитов. О влиянии 2,3,7,8-ТХДД непосредственно на эпителиальные клетки тимуса свидетельствуют также исследования, проведенные на сокультурах, составленных из генетически диоксинрезистентных лимфомиелоидных клеток (мышей линии ДВА/2), дополненных генетически диоксинчувствительными тимусными эпителиальными клетками (мыши линии С57BL/6) и наоборот [9]. Показано, что 2,3,7,8-ТХДД взаимодействует с Ah-рецепторами эпителиальных клеток тимуса, изменяя развитие и созревание Т-клеточных субпопуляций.

Непрямым подтверждением влияния диоксинов непосредственно на

тимус являются данные, полученные при исследованиях мутантной атимии у лабораторных крыс и мышей инбредных линий. Наиболее известной из них является "голые" мыши (*nude/nude*). Для них характерны меньшая масса тела по сравнению с нормальными мышами (около 64-68%), меньшая продолжительность жизни (до 25 недель) и высокая смертность (в первые две недели жизни погибает 55% потомства). У этих мышей клеточно-зависимый иммунный ответ во всех его формах отсутствует, поэтому животные с мутантной атимией считаются лучшими реципиентами чужих трансплантатов среди лабораторных животных. Показано, что *nude/nude* мыши более устойчивы к иммуносупрессивному действию гептахлордибензо-пара-диоксида, чем мыши линии С57BL/6, имеющие тимус [10].

Проведенные нами ранее исследования по оценке возможного влияния 2,3,7-ТХДД на активность цитотоксических Т-лимфоцитов в "реакции трансплантат против хозяина" (РТПХ) у мышей гибридов F1 (СВА×С57BL/6) при локальном введении аллогенных лимфоидных клеток, интенсивность цитотоксических Т-лимфоцитов угнеталась уже в ранние сроки острой интоксикации — 1, 3, 7 сут на 25, 34, 48%, соответственно, по сравнению с интактными животными. Спустя 1 мес после однократного воздействия яда интенсивность РТПХ в ответ на введение реципиентам цитотоксических Т-лимфоцитов от подверженных воздействию 2,3,7-ТХДД животных была в 1,6 раза ниже, чем у контрольных, что свидетельствует о стойком характере выявленного в ранние сроки снижения функции цитотоксических Т-лимфоцитов на фоне острой интоксикации 2,3,7-ТХДД [11].

Как уже было отмечено, атрофия тимуса является одним из наиболее частых симптомов острой интоксикации диоксинами. Минимальная доза 2,3,7,8-ТХДД, вызывающая атрофию тимуса у крыс, — 0,25 мкг/кг [6].

Тимус содействует развитию адекватной популяции долгоживущих иммунокомпетентных клеток, поэтому иммунный дефицит после тимэктомии у взрослых животных проявляется лишь тогда, когда число этих клеток уменьшается вследствие их естественного отмирания в

границах продолжительности жизни [12,13]. Этим, очевидно, объясняется тот факт, что у всех исследованных видов животных токсическим и иммунотоксическим проявлением действия диоксинов предшествовал определенный латентный период, продолжительностью от 1 нед до 1 мес и более, в зависимости от исследуемого вида [14-23].

Средняя продолжительность жизни крыс (ЕТ50) при однократном внутрибрюшинном введении 2,3,7,8-ТХДД в дозе на уровне ЛД₅₀ составляет от 24,5 1,0 до 28,3 0,5 суток [7]. Оценка значимости повреждения тимуса на фоне острой интоксикации диоксинами становится понятной при анализе последствий неонатальной тимэктомии у различных видов животных [24]. Wasting-синдром (синдром истощения) развивается у 18% крыс линии Wistar, подвергнутых неонатальной тимэктомии. Wasting-синдром характеризуется отставанием в росте животных по сравнению с теми, которые родились одновременно от одной и той же матери, но не были подвергнуты тимэктомии. У крыс, подвергнутых тимэктомии, наблюдается полная редукция подкожной жировой клетчатки, вялость, сонливость, дегенеративные изменения кожи, плешивость, кифоз и неуверенная походка. Исход неонатальной тимэктомии у крыс почти всегда фатальный. Аналогичные явления при неонатальной тимэктомии наблюдаются и у морских свинок. Развитие Wasting-синдрома обусловлено патологическим состоянием иммунной системы, связанным с отсутствием иммунокомпетентных клеток, обладающих способностью распознавать собственные ткани организма, вследствие этого возникает генерализованный аутоиммунный процесс [24].

Обследование 18 человек спустя 17 лет после острого отравления 2,3,7,8-ТХДД в результате несчастного случая на производстве выявило возрастание титра антиядерных антител и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [25]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что на фоне угнетения клеточно-опосредованного иммунитета у людей, подвергнутых воздействию диоксинов, наблюдается склонность к развитию аутоиммунных патологических реакций. Развитие анемии у жителей Южного Вьет-

нама, имевших контакт с "Оранжевым агентом", было настолько характерным, что некоторые авторы [26,27] считают возможным использовать повышение встречаемости среди жителей этого региона анемий в качестве параклинического индикатора их контакта с диоксинами.

К 10-15 дню интоксикации отмечается анемия и панцитопения у обезьян при остром отравлении 2,3,7,8-ТХДД [16]. Исследования, проведенные на фоне острой интоксикации (ЛД₅₀) 2,3,7-ТХДД у крыс, также выявили активацию аутоиммунных патологических процессов, что проявилось формированием повышенного количества патогенных ЦИК мелких и средних размеров с высокими комплементсвязывающими свойствами, способствующих развитию аутоиммунной гемолитической анемии [11].

Экспериментальной моделью дисфункции тимуса можно также считать выведенные инбредные линии мышей (NZB-New Zealand Black и гибриды F1), у которых через несколько месяцев после рождения развивается аутоиммунная гемолитическая анемия или синдром, подобный красной волчанке — иммунокомплексный патологический процесс [13]. Тимус считается центром, координирующим работу иммунных и эндокринных механизмов гомеостаза, поэтому не исключено, что синдром истощения находится в прямой связи с нарушением гуморальной функции тимуса в системе "гипофиз-тимус-надпочечники" и "гипофиз-тимус-тестикулы" [28]. При воздействии диоксинов на организм млекопитающих наблюдается снижение продукции тестостерона, уровня кортикостерона, повышение уровня сывороточного тироксина и трийодтиронина. Учитывая, что гормоны щитовидной железы стимулируют рост тимуса, повышение их уровня можно рассматривать как один из компенсаторных механизмов адаптации к токсическому воздействию ТХДД. Вместе с тем, повышение уровня тироксина и трийодтиронина приводит к активации метаболических путей с тщательной утилизацией запасенной энергии и, как следствие, сопровождается прогрессирующим снижением массы тела животных.

Помимо этого, при акцидентальной инволюции тимуса, сопро-

вождающейся нарушением дифференцировки иммунокомпетентных клеток, нарушается способность стимулированных лимфоцитов продуцировать нейропептиды [24]. Дифференцировка претимоцитов в отсутствие тимуса, во-первых, замедлена, во-вторых, неполноценна в качественном и количественном отношении [29].

Наша работа является фрагментом исследований токсического действия одного из 75 изомеров ПХДД: 2,3,7-трихлордибензо-парадиоксина (2,3,7-ТХДД), целью которой было изучение возможного его повреждающего действия на структуру тимуса лабораторных животных в условиях острого токсикологического эксперимента.

Материалы и методы. 2,3,7-ТХДД (C₁₂H₅O₂Cl₃) — твердое, бесцветное, кристаллическое вещество с молекулярной массой 287,53, температурой плавления 158-159°C. Физической особенностью вещества является то, что его кристаллы "пушисты" и поэтому легко могут расплываться в окружающей среде. В воде 2,3,7-ТХДД практически не растворим, в четыреххлористом углероде его растворимость составляет не менее 4,0 г/л, в гексане — не менее 1,7 г/л. Структурная формула 2,3,7-ТХДД представлена на рис.1.

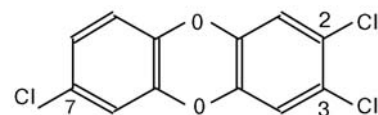


Рис.1. Структурная формула 2,3,7-трихлордибензо-пара-диоксина

Исследования проведены на крысах-самцах линии Wistar массой 150-200 г, которые содержались в виварии на стандартном рационе питания.

Острая пероральная токсичность 2,3,7-ТХДД изучена на крысах-самцах при внутрижелудочном введении с подсолнечным маслом, предварительно очищенном активированным углем. Расчет средне-смертельных доз проведен с помощью метода пробит-анализа кривых летальности [30,31].

Изучение состояния ткани тимуса при однократном пероральном введении 2,3,7-ТХДД в среднесмертельной дозе (ЛД₅₀) проведено с использованием обзорной гистологи-

ческой окраски гематоксилином и эозином [32-34] срезов ткани органа, предварительно фиксированной в нейтральном формалине с заливкой в парафин обычным способом. Исследования проведены в динамике: через 1, 3, 7, 21, 30 и 60 сут после однократного введения 2,3,7-ТХДД. Ежедневно проводилось взвешивание животных, при патологоанатомическом вскрытии определяли массу тимуса.

Изучение "клеточности" тимуса проведено путем подсчета количества карионитов (ядросодержащих клеток) в органе [35,36] в пересчете на весь орган (10^6 клеток/на орган) или на 1 мг ткани (10^3 клеток/мг ткани).

Результаты и обсуждение. Средне-смертельная доза 2,3,7-ТХДД при однократном внутрижелудочном введении крысам линии Wistar составила $32,0 \pm 10,25$ мг/кг. Клиническая картина острой интоксикации характеризовалась наличием латентного бессимптомного периода продолжительностью от 5 до 7 дней, гибель животных наблюдалась начиная с 6 сут и продолжалась в течение 2 мес с пиком интенсивности на 18-29 сутки. Полученные результаты соответствуют данным литературы по другим диоксинам, согласно которым у всех исследованных видов животных токсическим и иммунотоксическим проявлениям действия диоксинов предшествует определенный латентный период, продолжительностью от 1 нед до 1 мес и более, в зависимости от вида [14-23]. Средняя продолжительность жизни крыс в нашем эксперименте составила $19,2 \pm 0,5$ суток. Средняя продолжительность жизни крыс при однократном внутрибрюшинном введении 2,3,7,8-ТХДД в дозе на уровне ЛД₅₀ составляет от $24,5 \pm 1,0$ до $28,3 \pm 0,5$ суток [7].

По значению ЛД₅₀ изученный изомер оказался в 1000 раз менее токсичным для крыс по сравнению с 2,3,7,8-ТХДД.

Отмечалась тенденция к отставанию прироста массы тела опытных животных по сравнению с контрольными, которое начиналось на 7 сут интоксикации и продолжалось до конца эксперимента (рис.2). У погибших опытных животных масса тела была в среднем на 20% ниже, чем у контрольных. При воздействии диоксинов на организм млекопитающих наблюдается сни-

жение продукции тестостерона, уровня кортикостерона, повышение уровня сывороточного тироксина и трийодтиронина. Повышение уровня гормонов тироксина и трийодтиронина приводит к активации метаболических путей с расточительной

утилизацией запасенной энергии и, как следствие, сопровождается прогрессирующим снижением массы тела животных [28].

Отмечено также достоверное снижение абсолютной (рис.3) и относительной (рис.4) массы тимуса по

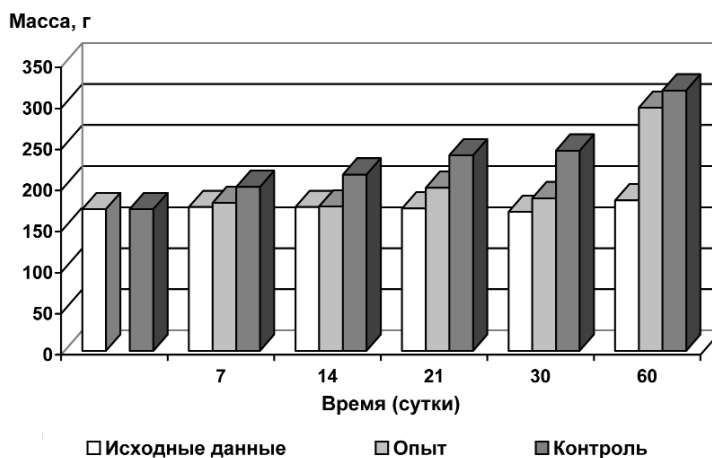
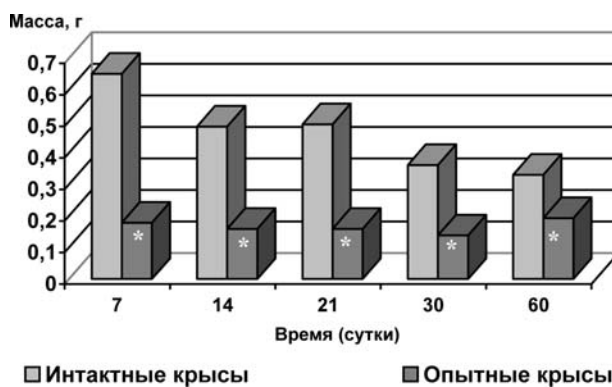


Рис. 2. Динамика изменения массы тела крыс линии Wistar при острой интоксикации 2,3,7-ТХДД (ЛД₅₀)



* — $P < 0,05$ (на этом рисунке и на рис. 4, 5)

Рис. 3. Динамика абсолютной массы тимуса крыс линии Wistar при острой интоксикации 2,3,7-ТХДД (ЛД₅₀)

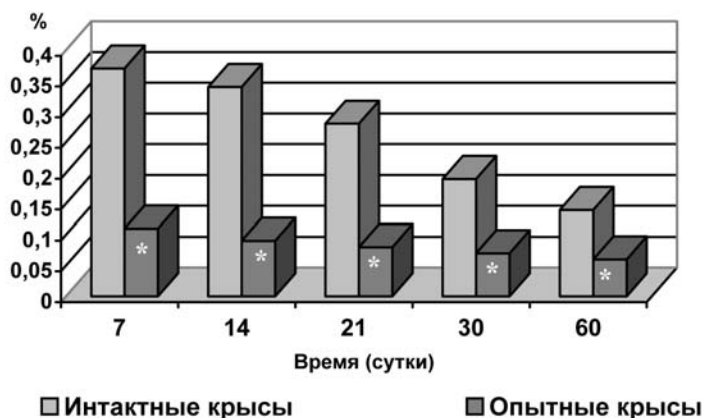


Рис. 4. Массовый коэффициент тимуса (%) крыс линии Wistar при острой интоксикации 2,3,7-ТХДД (ЛД₅₀)

сравнению с контролем. Так, уже на 7 сут интоксикации абсолютная масса тимуса опытных крыс была в 3,6 раза меньше, чем у интактных животных; подобные различия (примерно в 3 раза) сохранялись на 14-30 сут наблюдения, даже на 60 сут интоксикации абсолютная масса железы была в 1,7 раза меньше, чем у контрольных животных. Соответственно, выраженными были различия массового коэффициента тимуса (рис.4).

Снижение массы тимуса сопровождалось уменьшением количества ядродержащих клеток. Так, на 7 сут интоксикации абсолютное количество кариоцитов в тимусе крыс было почти в 30 раз меньше, чем у интактных животных. При этом снижение относительного количества кариоцитов (в расчете на 1 мг ткани) изменялось в меньшей степени, но все же достаточно значимо: примерно в 3 раза по сравнению с интактными животными на протяжении всего эксперимента (рис.5).

У опытных животных выявлены существенные морфоструктурные изменения ткани тимуса. На первые сутки острой интоксикации гистологическая структура органа практически не изменялась, железа имела характерное дольчатое строение, отчетливо разграниченные корковое и мозговое вещество (рис.6), в мозговом веществе определялись мелкие тимические тельца, кровеносные сосуды мозгового вещества были полнокровны. Вместе с тем, у 2 из 6 опытных крыс визуально наблюдалось уменьшение плотности расположения лимфоцитов коры по сравнению с контрольными животными и неотчетливое "стирание" кортикомедулярной границы.

На 3 сут острой интоксикации обеднение лимфоидной паренхимы тимуса наблюдалось у всех подопытных животных, особенно заметное в корковом веществе органа и менее выраженное в медулярном. В части долей железы граница коркового и мозгового вещества становилась трудно различимой. Структурные изменения ткани тимуса характеризовались уменьшением плотности расположения кортикальных лимфоцитов, истончением коры и преобладанием в ткани мозгового вещества. В последнем нередко встречались клетки, представляющие собой формы распада лимфоцитов, большое количество фаго-

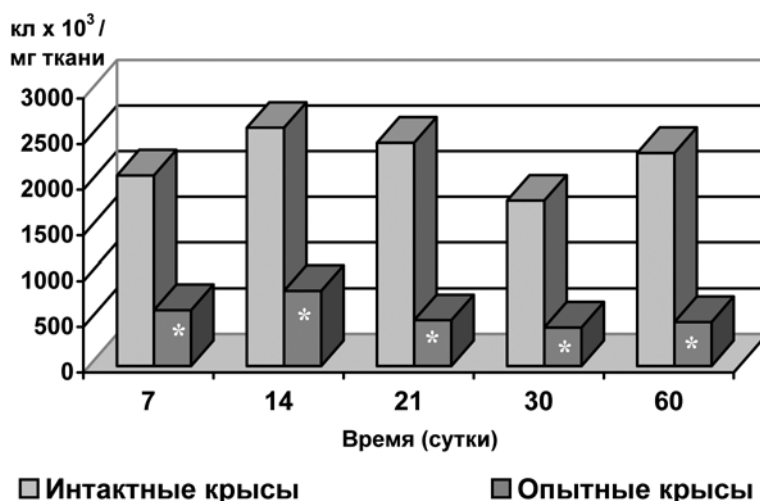


Рис. 5. Количество кариоцитов в тимусе крыс линии Wistar после однократного внутрижелудочного введения 2,3,7-ТХДД в дозе ЛД₅₀

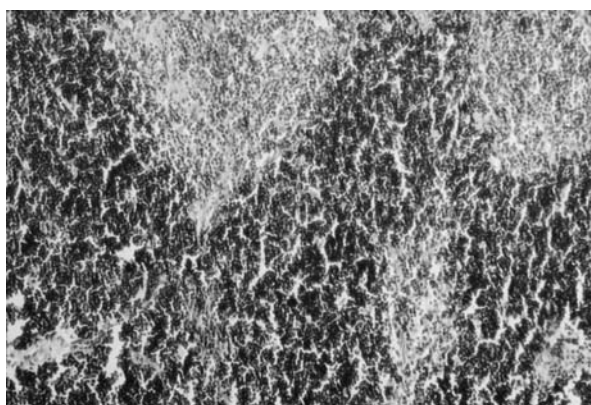


Рис.6. Гистологическая структура ткани тимуса крысы линии Wistar на 1 сут острой интоксикации 2,3,7-ТХДД. Обеднение коры лимфоидными элементами. Окраска гематоксилином и эозином. x200.

цитирующих макрофагов, а также множество эпителиальных телец, представленных скоплениями эпителиальных клеток с дегенеративными изменениями. Сосуды стромы были полнокровны.

На 7 сут прогрессирующие инволютивные процессы привели к выраженному изменению гистоархитектоники тимуса. У половины опытных животных (3 из 6) в долях железы практически не идентифицировалось корковое вещество (рис.7). Эпителиальные тельца увеличивались как количественно, так и в размерах — в отдельных участках они образовывали целые пласты клеток. Наблюдалось увеличение количества макрофагов. Кортикальные лимфоциты сохранялись в виде скоплений в субкапсулярной зоне у соединительнотканых септ, отдельные из которых были утолщены. Отмечалась пролиферация ретикулоэ-

пителиальных элементов стромы.

На 14 сут интоксикации гипоплазия лимфоидной ткани и атрофия долек тимуса привела к видимому снижению числа структурных элементов органа, который был представлен фрагментарными долями и группами клеток. В сохранившихся среди жировой ткани долях железы корковое вещество не идентифицировалось. Встречались доли с выраженной соединительнотканной реакцией вплоть до полного их замещения. Сосуды стромы были резко полнокровны, наблюдались обширные гемorragии.

На 30 сут (рис.8) острой интоксикации тимус также был представлен отдельными атрофичными долями с лимфоидным запустеванием без характерной структуры, лишь в отдельных долях в субкапсулярных областях встречались скопления лимфоцитов.



Рис. 7. Гистологическая структура ткани тимуса на 7 сут острой интоксикации 2,3,7-ТХДД. Снижение числа структурных элементов органа, отсутствие границы коры и мозгового вещества, слабо различимое корковое вещество. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

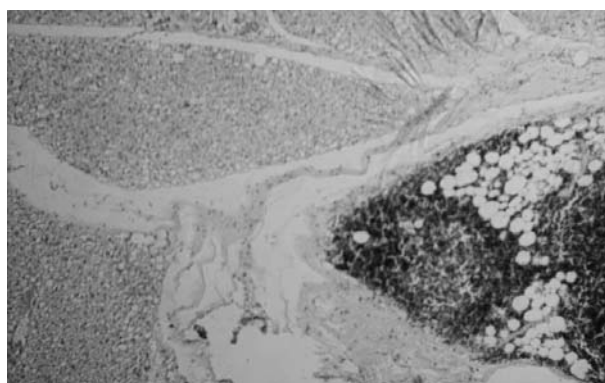


Рис. 8. Гистологическая структура ткани тимуса на 30 сут острой интоксикации 2,3,7-ТХДД. Резко выраженная инволюция тимуса, который остается в виде фрагментарных долей в жировой клетчатке. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Таким образом, у крыс при острой интоксикации 2,3,7-ТХДД в тимусе интенсивно развивалась гипоплазия лимфоидной паренхимы: от обеднения кортикального вещества лимфоцитами и его истончения до запустевания. Сокращение лимфоидной паренхимы органа сопровождалось увеличением размеров эпителиальных телец в медуллярном веществе, усиленной макрофагальной реакцией и пролиферацией стромальных элементов. Признаки восстановления морфоструктуры тимуса, проявившиеся в появлении скоплений лимфоцитов в субкапсулярных областях отдельных долей, наблюдались лишь на 30 сут интоксикации.

Проведенные исследования тимуса крыс при острой интоксика-

ции 2,3,7-ТХДД показали, что данный изомер ПХДД также оказывает выраженное воздействие на центральный орган иммуногенеза — тимус. Острая интоксикация 2,3,7-ТХДД приводит к прогрессирующему снижению абсолютной и относительной массы тимуса, гипоплазии лимфоидной паренхимы, определяемой как количественно в виде снижения числа кариоцитов, так и к морфологически выявленной акцидентальной инволюции тимуса.

Акцидентальная инволюция тимуса происходит на фоне резкого повышения концентрации половых гормонов и глюкокортикоидов, а также под влиянием интенсивных болевых воздействий, интоксикаций, тепла, голода, инфекционных

заболеваний, авитаминозов [34,37].

Выявленные изменения структуры тимуса опытных крыс, наблюдаемые на фоне острой интоксикации 2,3,7-ТХДД, неизбежно приводят к изменению функциональных свойств как самого органа, так и зависимых от морфо-функционального состояния тимуса различных органов и систем организма теплокровных, и, в первую очередь, иммунной и эндокринной.

Оценка значимости повреждения тимуса в процессе развития кахексии на фоне острой интоксикации 2,3,7-ТХДД становится понятной при анализе последствий неонатальной тимэктомии у различных видов животных [24]. Wasting-синдром развивается у 18% крыс линии Wistar, подвергнутых неонатальной тимэктомии. Для них характерно отставание в росте, полная редукция подкожной жировой клетчатки, вялость, сонливость, дегенеративные изменения кожи, плешивость, кифоз, неуверенная походка. Исход неонатальной тимэктомии у крыс почти всегда фатальный. Аналогичные явления при неонатальной тимэктомии наблюдаются и у морских свинок.

Действительно, в ранее проведенных исследованиях мы выявили активацию аутоиммунных патологических процессов у крыс при острой интоксикации 2,3,7-ТХДД (на уровне LD_{50}), что проявилось формированием повышенного количества патогенных циркулирующих иммунных комплексов мелких и средних размеров с высокими комплементсвязывающими свойствами, способствующих развитию аутоиммунной гемолитической анемии [11].

Таким образом, полученные данные о состоянии ткани тимуса крыс при острой интоксикации 2,3,7-ТХДД свидетельствуют о том, что это вещество, подобно другим диоксинам, оказывает выраженное повреждающее действие на тимус, вызывая развитие акцидентальной инволюции. Морфоструктурные нарушения тимуса при действии 2,3,7-ТХДД предшествуют клиническим проявлениям интоксикации и, по-видимому, играют важную роль в патогенезе острой интоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Проданчук Н.Г., Чмиль В.Д. Химико-аналитические аспекты полихлорированных дибензо-пара-диоксинов

и других стойких органических загрязнителей // Современные проблемы токсикологии.— 2006.— №1.

— С.4-14.

2. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.Л. и др. Основы оценки риска для

- здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Под ред. Рахманина Ю.А., Онищенко Г.Г.— М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002.— 408с.
3. Хрунач Л.В., Журков В.С., Ревазова Ю.А., и др. Проблемы оценки канцерогенной опасности диоксинов // Гигиена и санитария. — 2005.— № 6. — С.24-27.
 4. Grusan A., Abraham K., Jeissler K. Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) intoxication: clinical and laboratory effect // Environ. Health Perspectives.— 2001.— V.109, №8.— С.1-5.
 5. Епифанцев А.В. Диоксины и здоровье населения // Современные проблемы токсикологии.— 2006.— №1.— С.14-27.
 6. Cook J.C., Dold K.M., Greenlee W.F. An in vitro Model for Studing the Toxicity of 2, 3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin to Human Thymus// Toxicol. and Appl.Pharmacol.— 1987.— V.89, №2.— P.256-268.
 7. Цырлов И.Б. Хлорированные диоксины: биологические и медицинские аспекты. Аналитический обзор /ГПНТБ СО АН СССР; ИКЭМ СО АМН СССР.— Новосибирск: Изд-во ГПНТБ СО АН СССР,1990.— 210 с.
 8. Madsen C., Larsen J.C.//Abst. Book Dioxin'87.— 1987.— Vol.2.— P.208.
 9. Clarc D.A., Gaudie J., Sweeney G. Dose-Response, Time-Course and Mechanism for suppression of cetotoxic t-cell generation by of 2, 3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin// Biol. Mech. Dioxin. Act. Cold.Spring. Harbon N.Y.— 1984.— P.421-434.
 10. Kerkvliet N.I., Brauner J.A. Mechanisms of 1,2,3,4,6,7,8-heptochlorodibenzo-p-dioxin (Hp-CDD) -induced humoral immune suppression: evidence of primary defect in T-cell regulation // Toxicol. and Appl. Pharmacol.— 1987.— V.87.— P.18-31.
 11. Попко В.И. Иммунотоксический компонент в патогенезе острой интоксикации диоксинами // Диссерт. на соиск. к.м.н. — Киев, 1992.— 183 с.
 12. Ярилин А.А.Регуляция лимфокинами созревания лимфоцитов // Иммунология. — 1987. — №4. — P.5-14.
 13. Ярилин А.А., Мирошниченко И.В., Шичкин В.П. Иммунологические функции тимуса // Итоги науки и техники, ВИНТИ, Сер. Иммунология. — 1990. — Т.23. — С.1-192.
 14. Harries M.W., Moore J.A., Vos J.G. et al. General biological effect of TCDD in laboratory animal // Environm. Health Persp.— 1973.— V.5.— P.101-109.
 15. Jonts G., Butler W.H. A morphologic study of the liver lesion induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats.// J.Phamol.— 1974.— V. 112.— P.93-97.
 16. Mc.Connel E.E., Moore J., Haseman J.K. et al. The comparative toxicity of chlorinated tetrachlorodibenzo-p-dioxin in mice and guinea pigs// Toxicol. and Appl. Pharmacol.— 1978.— V.44.— P.335-356.
 17. Arch R., Bertoni M.P., Castelli M.G. et al. TCDD toxic effect and tissue level in animals from the contaminated area of Seveso Italy// Arch. Environm. Contam. Toxicol.— 1980.— V.9, №5. -P.569-577.
 18. Olson J.R., Gasiewicz T.A., Neal R.A. Tissue distridution, excretion and metabolism of 2, 3,7,8-TCDD in the golden Syrian Hamster.// Toxicol. and Appl.Pharmacol.— 1980.— V.56, №1. - P.78-85.
 19. Fanelli R., Bertoni M.P., Castelli M.G., et al. TCDD toxic effect and tissue levels in animals from the contaminated area of Seveso Italy // Arch. Environ. Contam. Toxicol.— 1980. — V.9, №5.— P.569-577.
 20. Fanelli R., Castelli M.G., Martelli G.P., Noseda A., Garrattini S. Presence of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin in wildlife living near Seveso Italy: A preliminary study // Bull. Environ. Contam. Toxicol.— 1980.— V.24.— P.460-462.
 21. Gasiewicz T.A., Henry E.C., Baggs R.B. et al. Temporas and dose related characteristics of biochemical and morchological alterations in the hamster induced by 2, 3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin // Chemosphere.— 1986.— V.15.— P.1749-1752.
 22. Olson J.R. Metabolism and distposition of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in guinea pigs// Toxicol. and Appl.Pharmacol.— 1986.— V.85, №2.— P.263-273.
 23. Hong L.H., Taylor K., Abonous R. Immun abnormalities associated with chronic NCDD exposure in Rhesus // Chemosphere.— 1989.— V.18, №1-6. — P.313-320.
 24. Кемилева З. Вилочковая железа: Пер. с болг.— М.: Медицина, 1984.— 256 с.
 25. Jennings A.M., Ward G.J., Ward A.M. Immunological abnormalities 17 years after accidental tihjsur to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin // British Journal of Industrial Medicin.— 1988.— V.45.— P.701-704.
 26. Епифанцев А.В., Софронов Г.А., Румак В.С., Нго Тхань Нам. Диоксиновая патология. Клинические проявления и основы патогенеза / Диоксины суперэкоксиканты XXI века. Отдаленные последствия применения "Оранжевого агента"/ диоксины армией США во Вьетнаме (проблемы общей и тропической экотоксикологии). Информационный выпуск №8.— М.— ВИНТИ, 2003.— С.48-84.
 27. Епифанцев А.В., Софронов Г.А., Румак В.С. Отдаленные медицинские последствия поражения диоксином: клинические проявления // Медицинский академический журнал.— 2002.— №2.— С.69-82.
 28. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. — М.: Медицина, 1989. — 320 с.
 29. Брондз Б.Д. Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании.— М.: Наука, 1987.— 472 с.
 30. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакол. и токсикол.— 1962.— №1.— С.115-120.
 31. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П. Табличный метод определения ЕД50 (ЛД50) веществ с низкой биологической активностью// Фармакол. и токсикол.— 1980.— №6.— С.733-736.
 32. Лилли Р.Патогистологическая техника и практическая гистология / Пер. с англ. — М: Мир, 1969.
 33. Диагностика лейкозов. Атлас и практическое руководство/ Под ред. Д.Ф. Глузмана.— К.: МОРИОН, 2000.— 224с.
 34. Гринцевич И.И. Гистопатология тимуса. Лекция для врачей-курсантов.— Ленинград: Изд. Ленинградского ин-та усовер. врачей, 1984. -21 с.
 35. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Под ред. Меньшикова В.В.— М.: Медицина, 1987.— 386 с.
 36. Методические рекомендации по экспериментальному изучению иммунотоксических свойств химических факторов окружающей среды.— М., 1989.— 47 с.
 37. Safe S., Zacharewski T., Safe L. et al. // Abst. Book Dioxin'87.— 1987.— V.2.— P.206.

*В.І Стахович, Н.М Недопитанська,
С.М Кузьминський, В.Є Кривенчук, С.В.Мурашко*

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТІМУСА ЩУРІВ ПРИ ГОСТРІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ 2,3,7-ТРИХЛОРДИБЕНЗО-ПАРА-ДІОКСИНОМ

В дослідженнях вивчалась можливість 2,3,7-трихлордобензо-пара-діоксину викликати морфоструктурні зміни тканини тимусу лабораторних щурів. Отримані результати показали, що, незважаючи на те, що 2,3,7-трихлордобензо-пара-діоксин у 1000 разів менш токсичний за 2,3,7,8-тетрахлордобензо-пара-діоксин, він все одно викликає розвиток акцидентальної інволюції тимусу при дії у дозах на рівні середньосмертельних.

*V.I.Stahovich, N.M.Nedopytanska, S.M.Khuzminsky,
V.Ye.Kryvenchuk, S.V.Murashko*

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THYMUS AFTER 2,3,7-TRICHLORODIBENZO-P-DIOXIN IN ACUTE INTOXICATION

In the studies presented here, we assayed the ability of 2,3,7-trichlorodibenzo-p-dioxin (one from possible 75 isomers of polychlorinated dibenzo-p-dioxins) to influence on morphological structure of rat thymus. The results from these studies show that in spite of the fact that 2,3,7-trichlorodibenzo-p-dioxin in 1000 times is less toxic, than 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, it also causes development of rat thymus accidental involution at action of dose at the level of LD₅₀.