

Беляева Н.Н.¹, Ракитский В.Н.¹, Николаева Н.И.², Вострикова М.В.¹, Вещемова Т.Е.¹

Количественная структурно-функциональная оценка различных систем организма лабораторных животных в гигиенических исследованиях

¹ФБУН «Федеральный научный центр им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, Мытищи;

²ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», 119435, Москва

Введение. Анализируя литературу по структурно-функциональным морфологическим показателям, видно, что отсутствует их научно обоснованный комплекс для различных органов лабораторных животных, который не позволяет проводить статистическую обработку данных и затрудняет объективно оценивать различные уровни воздействия.

Целью работы являлись анализ литературы для выбора структурно-функциональных критериально-значимых показателей и разработка их количественной и балльной оценки.

Материал и методы. Обзор литературы проводили прицельно с позиции выявления показателей при анализе гистологической картины. Разрабатывали количественные морфометрические, стереометрические и балльные оценки морфологических показателей для различных систем организма: сердце и состояние сосудов в исследуемых органах, тонкая и толстая кишка, желудок, печень, поджелудочная, надпочечная и щитовидная железы, лёгкие и бронхи, почка, семенник, селезёнка, тимус. Использовали микроскопы с возможностью перевода изображения на экран компьютера. Для демонстрации методики анализировали 6-месячное пероральное воздействие на беспородных крыс-самцов пестицида класса карбаматов в дозах 2,5; 5 и 20 мг/кг.

Результаты. По обзору литературы выбраны критериально-значимые структурно-функциональные морфологические показатели, и для них разработана количественная оценка. Для каждого органа предложена таблица, позволяющая по этим показателям использовать числовые данные и проводить их статистическую обработку. При анализе воздействия на крыс пестицида в дозе 20 мг/кг выявлены органы-мишени: печень, в которой развивались как реакции повреждения, так и компенсаторные реакции, и желудок, в котором происходило нарушение структуры органа, отмечена также тенденция к изменению показателей в лёгких и толстой кишке. Дозы пестицида в 5 и 2,5 мг/кг по этим показателям изученных органов оказались недействующими.

Заключение. Разработаны количественные структурно-функциональные показатели для сердечно-сосудистой, пищеварительной, лёгочной, выделительной, эндокринной, иммунной и половой систем крыс для оценки токсических воздействий.

К л ю ч е в ы е с л о в а : количественные структурно-функциональные морфологические показатели; органы крыс; воздействие пестицида

Для цитирования: Беляева Н.Н., Ракитский В.Н., Николаева Н.И., Вострикова М.В., Вещемова Т.Е. Количественная структурно-функциональная оценка различных систем организма лабораторных животных в гигиенических исследованиях. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (12): 1438-1445. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-12-1438-1445>

Для корреспонденции: Беляева Наталья Николаевна, доктор биол. наук, профессор, в.н.с. отдела токсикологии и гигиены окружающей среды ФБУН «ФНЦ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Московская область, Мытищи. E-mail: belnatnik@mail.ru

Благодарность. Авторы благодарят Е.Г. Чхвиркия – доктора мед. наук, зав. отделом токсикологии и гигиены окружающей среды ФБУН «ФНЦ им. Ф.Ф. Эрисмана» и сотрудников этого института: лаборанта О.О. Абрамову и техника 1-й категории А.Ю. Арсюкову за подготовку гистологического материала к просмотру.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: концепция исследования, обзор литературы, выбор показателей, стереометрическое и морфометрическое определение показателей, статистический анализ, написание и обсуждение статьи – Беляева Н.Н.; дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – Ракитский В.Н.; концепция исследования, обсуждение статьи – Николаева Н.И.; подготовка материала, фотографирование, определение части показателей с их стереометрической и морфометрической оценкой – Вострикова М.В.; проведение эксперимента, подготовка материала, обсуждение статьи – Вещемова Т.Е.

Поступила 21.07.2020

Принята к печати 15.12.2020

Опубликована 25.01.2021

Natalia N. Belyaeva¹, Valery N. Rakitskii¹, Natalia I. Nikolaeva², Marina V. Vostrikova¹, Tatiana E. Veshchemova¹

Quantitative structural and functional assessment of various systems of the body of laboratory animals in hygienic studies

¹Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation;

²I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119435, Russian Federation

Introduction. The literature analysis of structural and functional indices clearly shows no scientifically based set of quantitative indices. It fails to allow statistical data processing and makes it challenging to assess various levels of impact objectively.

The goal was to analyze the literature to select structural and functional criteria-significant indicators and develop their quantitative and point assessment.

Material and methods. Based on the literature review, the authors identified indices on the analysis of the histological picture. We developed quantitative morphometric, stereometric, and point scores for various systems of the body including the heart and vascular state in the organs under investigation, small and large intestine, stomach, liver, pancreas, adrenal and thyroid, glands, lungs and bronchi, kidney, testis, spleen, thymus. There were used microscopes with the ability to transmit images to a computer screen display. Authors analyzed 6-month oral exposure of the pesticide carbamate class in doses of 2.5, 5.0, and 20 mg/kg.

Results. Based on the literature review, significant structural and functional criteria indices were selected. Authors developed a quantitative assessment for them. For each body, a table is proposed to allow digital input data about indices and their statistical processing. When analyzing the effects of the pesticide on rats at a dose of 20 mg/kg, target organs were identified: the liver, which develops both damage responses and compensatory alterations, and the stomach, which is a violation of the structure of the organ. Moreover, a trend towards changes in the indices in the lungs and colon was also noted. The pesticide doses of 5 and 2.5 mg/kg for these indices of the studied organs were invalid.

Conclusion. Quantitative structural and functional indices for the cardiovascular, digestive, pulmonary, excretory, endocrine, immune, and reproductive systems of rats were developed to assess toxic effects.

Key words: quantitative structural and functional morphological indice; the organs of rats; effects of the pesticide

For citation: Belyaeva N.N., Rakitskii V.N., Nikolaeva N.I., Vostrikova M.V., Veshchemova T.E. Quantitative structural and functional assessment of various systems of the body of laboratory animals in hygienic studies. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99 (12): 1438-1445. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-12-1438-1445> (In Russ.)

For correspondence: Natalia N. Belyaeva, MD, Ph.D., DSci, Professor, leading researcher of the Department of toxicology and environmental hygiene of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation. E-mail: belnatnik@mail.ru

Information about the authors:

Belyaeva N.N., <https://orcid.org/0000-0003-2504-9815>; Rakitskii V.N., <https://orcid.org/0000-0002-9959-6507>; Nikolaeva N.I., <https://orcid.org/0000-0003-1226-9990> Vostrikova M.V., <https://orcid.org/0000-0003-4090-5202>; Veshchemova T.E., <https://orcid.org/0000-0002-0444-1095>

Gratitude. The authors express their gratitude to the head of the Department of toxicology and environmental hygiene of the F. F. Erisman Federal research center, Doctor of Medicine Sciences, Chkhvirkiya E.G. and to the staff of this institute: laboratory assistant Abramova O.O. and 1st category technician Arsyukova A.Yu. for preparing the histological material for viewing.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Contribution: Belyaeva N.N. – research concept, literature review, selection of indices, stereometric and morphometric determination of indicators, statistical analysis, writing and discussion of the article; Rakitskii V.N. – research design, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; Nikolaeva N.I. – research concept, discussion of the article; Vostrikova M.V. – preparation of the material, photographing, determining part of the indices with their stereometric and morphometric assessment; Veshchemova T.E. – conducting the experiment, preparing the material, discussing the article.

Received: July 21, 2020

Accepted: December 15, 2020

Published: January 25, 2021

Введение

Для повышения состояния здоровья населения и увеличения продолжительности жизни и рождаемости при снижении смертности необходимо проводить гигиенические исследования на теплокровных животных, которые отличаются от токсикологических в том числе и тем, что при любых видах воздействия (накожных, пероральных, внутрижелудочных, ингаляционных и др.), а также при различных способах воздействия (раздельное, комплексное, комбинированное, сочетанное) необходимо выйти на недействующий уровень. В этом аспекте структурно-функциональная оценка различных систем организма крайне важна, и уже разработаны подходы к такой оценке, отражённые в ряде монографий, руководстве, статьях [1–9].

Количественная морфометрическая оценка всегда проводится в гематологических [10], генетических [11], в электронномикроскопических [10], автордиографических, интерференционных, гистохимических и цитофотометрических [1, 3] исследованиях и реже – в гистологических [1, 6, 8, 12], хотя в последнее время, используя предложенные Г.Г. Автандиловым [13] морфометрический и стереометрический методы, которые получили своё дальнейшее развитие и теоретическое обоснование важности его применения в работах Г.А. Савастьянова [14, 15], число таких исследований возросло [16, 17]. За рубежом применяют и ещё один способ количественной морфологической оценки, определяя процент животных в разных группах с теми или иными морфологическими изменениями [18], однако последний метод пригоден для статистической обработки только при большом числе объектов в анализируемых группах.

При анализе большого материала в токсиколого-гигиенических исследованиях гистологический встает перед дилеммой – какие выбрать органы и критериально-значимые показатели, при этом используя количественные характеристики.

Анализируя многочисленную литературу по структурно-функциональным показателям при воздействиях на органы,

видно, что отсутствует научно обоснованный комплекс таких критериально-значимых интегральных количественных показателей, что не позволяет проводить статистическую обработку данных и затрудняет объективно оценивать различные уровни воздействия.

Поэтому целью являлись анализ литературы для выбора структурно-функциональных критериально-значимых показателей и разработка их количественной и балльной оценки в токсиколого-гигиенических исследованиях.

Материал и методы

Обзор литературы проводили прицельно с позиции выявления критериально-значимых показателей, которые могли бы быть количественно оценены при анализе гистологической картины, полученной на гистологических срезах различных органов теплокровных животных, выполненных по стандартной методике проводки материала после формалиновой фиксации, резке на микротоме с толщиной среза 5–7 мк и окраске гематоксилин-эозином.

Разрабатывали количественные морфометрические, стереометрические и балльные оценки критериально-значимых показателей для сердечно-сосудистой системы (сердце и состояние сосудов в исследуемых органах), системы органов пищеварения (тонкая и толстая кишка, желудок, печень), эндокринной системы (поджелудочная, надпочечная и щитовидная железы), дыхательной системы (лёгкие, бронхи), выделительной системы (почки), половой системы (семенник), органов иммуногенеза (селезёнка, тимус). При стереометрическом анализе использовали современные микроскопы (Leica DM 2500, Meiji techno MT5300) с возможностью перевода изображения на экран компьютера с окулярной сеткой, или если она отсутствует, то на экран компьютера с изображением исследуемого органа налагается сетка, начертанная на прозрачном файле с размером квадратов 1 × 1 см при анализе среза с малым увеличением микроскопа или размером 2 × 2 см – при большом увеличении.

Кроме того, для демонстрации выбранных количественных структурно-функциональных показателей анализировалось 6-месячное пероральное воздействие пестицида класса карбаматов в дозах 2,5; 5 и 20 мг/кг на беспородных самцах крыс. Условия проведения и вывода животных из эксперимента проводили с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755). Животных выводили из эксперимента путём эвтаназии с помощью цервикальной дислокации.

Полученные числовые данные статистически обрабатывали по критерию Стьюдента. Определяли среднюю величину показателя (M), доверительные границы средней с уровнем достоверности, равным 95%. Достоверными различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

Для каждого органа при выборе критериально-значимых показателей была проанализирована литература, которая позволяла бы этим показателям выставлять количественные или балльные оценки. Так, для сердца [16, 17, 19, 20] выбраны следующие показатели, отражающие структурно-функционально значимые изменения: выраженность атрофии кардиомиоцитов, которую определяли по снижению интенсивности их окрашивания и уменьшению количества их ядер (по альтернативному признаку 0–1 балл) и их фрагментация (по альтернативному признаку 0–1 балл); зернистость цитоплазмы кардиомиоцитов (по альтернативному признаку 0–1 балл); повышение количества полиплоидных ядер кардиомиоцитов более 1 при увеличении микроскопа 10×40 (по альтернативному признаку 0–1 балл), характеризующие компенсаторную реакцию; степень изменения выраженности состояния сосудов, отмечая отёк, кровенаполненность и эритроциты, когда каждый показатель определяется в 1 балл, и все баллы суммируются; степень выраженности инфильтрации (отсутствие – 0, единичная – 1 балл, выраженная – 2 балла); интерстициальный липоматоз (по альтернативному признаку 0–1 балл) (табл. 1).

Основываясь на данных литературы [1, 21–26], для тонкой и толстой кишки выбраны следующие показатели, которые можно анализировать количественно и по балльной шкале. Так, для тонкой кишки такими показателями явились: увеличение лимфоидной инфильтрации (по альтернативному признаку 0–1 балл); увеличение повреждения ворсин от снижения целостности щёточной каёмки (по альтернативному признаку 0–1 балл) – до появления апикальных некрозов ворсин (по альтернативному признаку 0–1 балл); увеличение активности бокаловидных клеток (по альтернативному признаку 0–1 балл); для толстой кишки – увеличение лимфоидной инфильтрации (по альтернативному признаку 0–1 балл); снижение целостности щёточной каёмки ворсин (по альтернативному признаку 0–1 балл) до появления апикальных некрозов ворсин (по альтернативному признаку 0–1 балл) (см. табл. 1).

Аналогичным образом выбраны показатели для желудка [1, 22, 27] и разработаны их количественные характеристики: нарушение границ между слизистой и подслизистой (по альтернативному признаку 0–1 балл); увеличение разреженности волокон соединительной ткани в подслизистой (по альтернативному признаку 0–1 балл); нарушение целостности щёточной каёмки ворсин (по альтернативному признаку 0–1 балл); изменение формы однослойного железистого эпителия (по альтернативному признаку 0–1 балл); гиперсекреция собственных желёз (по альтернативному признаку 0–1 балл); увеличение лимфоидной инфильтрации (отсутствие – 0, единичная – 1, выраженная – 2 балла).

Также для печени, по данным литературы [1, 3, 18, 28–33], разработаны количественные интегрально-значимые пока-

затели: степень выраженности жировой дистрофии, которую предложено определять в баллах, когда часть гепатоцитов с мелкокапельной жировой дистрофией оценивается в 0,5 балла, когда все гепатоциты с мелкокапельной жировой дистрофией – в 1 балл, когда гепатоциты как с мелкокапельной, так и с крупнокапельной жировой дистрофией – в 2 балла и когда все гепатоциты с крупнокапельной жировой дистрофией – в 3 балла; ИАГ (индекс альтерации гепатоцитов) как число изменённых форм гепатоцитов на число просчитанных клеток в %; увеличение числа высокоплоидных гепатоцитов (8п и выше – более 1 клетки в поле зрения (п/з) при увеличении микроскопа 40×10 – по альтернативному признаку 0–1 балл); увеличение числа гиперхромных (по альтернативному признаку 0–1 балл) и двуядерных гепатоцитов (по альтернативному признаку 0–1 балл); микронекрозы (отсутствие – 0, единичные – 1, выраженные – 2 балла); инфильтрация (отсутствие – 0, единичная – 1, выраженная – 2 балла); полнокровие сосудов стромы и пространства Диссе (отсутствие – 0, единичное – 1, выраженное – 2 балла) (см. табл. 1).

Аналогичным образом выбраны критериально-значимые показатели для почек [1, 3, 32–34], получившие следующие количественные характеристики: десквамация ядер эпителия почечных канальцев (отсутствие – 0, единичная – 1, выраженная – 2 балла); индекс альтерации почечных клубочков (ИАПК), который считается для клубочков по запустеванию петель, их сморщиванию, отёку полости капсулы клубочка, и ИАПК определяется в % на общее число просчитанных клубочков; периваскулярные (по альтернативному признаку 0–1 балл) и перитубулярные (по альтернативному признаку 0–1 балл) инфильтраты, баллы суммируются; полнокровие сосудов (по альтернативному признаку 0–1 балл) и перитубулярных капилляров (по альтернативному признаку 0–1 балл), баллы суммируются; число микронекрозов (по альтернативному признаку 0–1 балл) (см. табл. 1).

Для лёгких, по данным литературы [1, 3, 5, 35–39], количественными показателями предлагается считать: стереометрическое распределение долей разного состояния лёгочной ткани (в %): норма, со сниженной воздушностью, эмфизематозно изменённой; степень выраженности состояния сосудов, включая отёчность (по альтернативному признаку 0–1 балл) и кровенаполненность (отсутствие – 0, умеренная – 1 и выраженная – 2 балла); состояние бронхов и бронхиол, включая отёчность (по альтернативному признаку 0–1 балл), уплощение бронхиальных клеток (по альтернативному признаку 0–1 балл) и околобронхиальную инфильтрацию (по альтернативному признаку 0–1 балл), все баллы суммируются; инфильтрация паренхимы (отсутствие – 0, единичная – 1 балл, выраженная – 2 балла) (см. табл. 1).

Для поджелудочной железы выбраны показатели [1, 40, 41], которые количественно выставляются следующим образом: стереометрически определяются доли паренхимы в разных функциональных состояниях (экзокринная часть, островки Лангерганса и липоматозные участки), в %; степень разрушения островков Лангерганса, в баллах (1 балл – когда среди разрушенных есть нормальные островки, 2 балла – только разрушенные/разросшиеся); фибрирование островков Лангерганса (по альтернативному признаку 0–1 балл); состояние сосудов: отёк (по альтернативному признаку 0–1 балл), кровенаполненность (по альтернативному признаку 0–1 балл), все баллы суммируются (см. табл. 1).

Для надпочечной железы выбраны [1, 41–45] следующие показатели, которые предлагается оценивать следующим образом: стереометрическое определение долей коркового и мозгового вещества, в %; эктопия различных зон коркового вещества (по альтернативному признаку 0–1 балл); образование надкапсульных локусов клубочковой зоны (по альтернативному признаку 0–1 балл); степень выраженности кровенаполненности в мозговом веществе (отсутствие – 0, единичная – 1 и выраженная – 2 балла) (см. табл. 1).

Таблица 1

Структурно-функциональные количественные морфологические показатели для различных органов лабораторных животных

Орган лабораторных животных	Разработанный количественный показатель
Сердце	Выраженность атрофии кардиомиоцитов /и их фрагментации, балл Зернистость цитоплазмы кардиомиоцитов, балл Увеличение числа полиплоидных ядер кардиомиоцитов, балл Степень изменения выраженности состояния сосудов и капилляров, балл Интерстициальный липоматоз, балл Степень выраженности инфильтрации, балл
Тонкая кишка	Увеличение лимфоидной инфильтрации, балл Снижение целостности щеточной каёмки ворсин, балл / апикальные некрозы, балл Увеличение активности бокаловидных клеток, балл
Толстая кишка	Увеличение лимфоидной инфильтрации, балл Снижение целостности щеточной каемки ворсин, балл Апикальные некрозы, балл
Желудок	Нарушение границ между слизистой и подслизистой, балл Гиперсекреция собственных желёз, балл Изменение формы призматического однослойного железистого эпителия, балл Нарушение целостности щеточной каёмки ворсин, балл Увеличение лимфоидной инфильтрации, балл / кровенаполненность сосудов, балл
Печень	Степень выраженности жировой дистрофии, балл ИАГ, % Увеличение числа полиплоидных клеток, балл Увеличение числа двуядерных и гиперхромных гепатоцитов, балл Микронекрозы, балл Инфильтрация, балл Полнокровие сосудов стромы и пространства Диссе, балл
Почки	Десквамация ядер эпителия почечных канальцев, балл ИАПК, % Периваскулярные и перитубулярные инфильтраты, балл Отеки, полнокровие сосудов и перитубулярных капилляров, балл Микронекрозы, балл
Лёгкие	Доли паренхимы в разных функциональных состояниях, в %: – норма – со сниженной воздушностью – эмфизематозные Состояние сосудов, балл: – отёчность, балл – кровенаполненность, балл Состояние бронхиальной системы, балл Инфильтрация, балл
Поджелудочная железа	Доли паренхимы в разных функциональных состояниях, в %: – экзокринная часть – островки Лангерганса – липоматозные участки Степень разрушения островков Лангерганса, балл / их фибрирование, балл Отек, кровенаполненность сосудов, балл
Щитовидная железа	Доли паренхимы в разных функциональных состояниях, в %: – нормальная ткань – интерфолликулярная ткань Массивные локусы интерфолликулярной ткани, балл Число фолликулов в состоянии гиподисфункции, балл Гибель фолликулов, балл Десквамация тироцитов, балл Кровенаполненность сосудов, балл
Надпочечная железа	Доли паренхимы, в %: – корковое вещество – мозговое вещество Эктопия зон коркового вещества, в баллах Образование надкапсульных локусов клубочковой зоны, в баллах Кровенаполненность в мозговом веществе, в баллах
Семенник	Степень разреженности сперматогенных клеток в семенных канальцах: – перматогоний и сперматоцитов 1-го и 2-го порядков, балл – сперматид и сперматозоидов, балл Интерстициальные отёки, балл
Селезёнка	Доли белой и красной пульпы, % – белая пульпа – красная пульпа Отек и кровенаполненность сосудов, балл
Тимус	Доля коркового вещества, в % Доля мозгового вещества, в % / соотношение коркового и мозгового вещества Доли липоматозных участков, в % Кровенаполненность сосудов, балл Микронекрозы, балл

Таблица 2

Структурно-функциональные показатели в печени крыс при пероральном 6-месячном воздействии пестицида класса карбаматов

Группа	Степень выраженности жировой дистрофии, балл	ИАГ, %	Увеличение числа полиплоидных клеток, балл	Увеличение числа гиперхромных и двуядерных и гепатоцитов, балл	Микронекрозы, балл	Инфильтрация, балл	Полнокровие сосудов стромы и пространства Диссе, балл
	M:(доверительные границы M)						
Контроль, n = 5	0,7:(0–1,6)	11,8:(5,8–17,8)	0,4:(0–1,0)	0,2:(0–0,8) 0,4:(0–1,0)	0,4:(0–1,0)	0,8:(0,2–1,2)	1,4:(1,0–1,8)
3-я (максимальное воздействие в дозе 20 мг/кг), n = 6	0,8:(0,4–1,2)	10,3:(16,3–24,1)	0,5:(0,1–0,9)	0,8:(0,4–1,2)** 1,0:(1,0–1,0)**	0,7:(0,3–1,1)	1,0:(1–1)	2,3:(1,9–2,7)*
2-я (воздействие в дозе 5 мг/кг), n = 6	0,4:(0,1–0,7)	14,2:(8,1–22,3)	0:(0–0)	0,6:(0–1,2)	0,4:(0–0,8)	0:(0–0)	1,8:(0,6–3,0)
1-я (воздействие в дозе 2,5 мг/кг), n = 6	0,4:(0–1,3)	8,5:(5,5–11,5)	0,2:(0–0,6)	0,7:(0,3–1,1)	0,3:(0–0,7)	0,5:(0,1–0,9)	1,3:(0,9–1,7)

Примечание. * – Достоверные изменения по отношению к контролю; ** – тенденция к повышению показателя в 2 и более раза; n – число крыс в группах.

Критериально-значимыми показателями для щитовидной железы, по литературным данным [1, 46–48], являлись те, которым были даны количественные характеристики: число фолликулов в состоянии гипофункции, в %; степень десквамации тироцитов (0 – отсутствие десквамации, 1 балл – десквамация тироцитов в единичных фолликулах, 2 балла – массивная десквамация); гибель части фолликулов (по альтернативному признаку 0–1 балл); стереометрическое определение долей нормальной и интерфолликулярной ткани, в %; массивные локусы интерфолликулярной ткани (по альтернативному признаку 0–1 балл); кровенаполненность сосудов (отсутствие – 0, единичная – 1, выраженная – 2 балла); инфильтрация паренхимы (отсутствие – 0, единичная – 1, выраженная – 2 балла) (см. табл. 1).

Для семенника выбраны [49–53] следующие показатели, которые предлагается оценивать следующим образом: степень разреженности сперматогенных клеток в семенных канальцах: сперматогоний и сперматоцитов 1-го и 2-го порядка (по альтернативному признаку 0–1 балл); сперматид и сперматозоидов (по альтернативному признаку 0–1 балл); интерстициальные отёки (по альтернативному признаку 0–1 балл); число клеток Сертоли и Лейдига, которые подсчитываются на определённой стандартной площади среза при увеличении микроскопа 40 × 10 (см. табл. 1).

Из органов кровотока и иммуногенеза представлены селезёнка (как орган, участвующий в образовании лимфоцитов) и тимус (как центральный орган иммуногенеза), для которых, по литературным данным [1, 54–58], выбраны критериально-значимые показатели и разработаны следующие количественные оценки: для селезенки – стереометрическое определение доли белой пульпы, к которой относили лимфатическую ткань, состоящую из лимфатических узлов (V-зависимые зоны) и лимфатических периартериальных влагалищ (T-зависимые зоны), в %, и доли красной пульпы, в %; соотношение коркового и мозгового вещества; для тимуса – стереометрия долей: коркового вещества, в %, мозгового вещества, в %, лимфатических участков, в %; кровенаполненность сосудов (отсутствие – 0, умеренная – 1 и выраженная – 2 балла); микронекрозы (по альтернативному признаку 0–1 балл) (см. табл. 1).

Как пример количественной оценкой представлен анализ воздействия пестицида класса карбаматов в дозах 2,5; 5 и 20 мг/кг при его пероральном воздействии на печень крыс (табл. 2).

При статистической обработке показано, что только при максимальном воздействии пестицида класса карбаматов в дозе 20 мг/кг отмечается достоверное изменение в желудке, характеризующееся изменением границ между слизистой и подслизистой, и в печени (см. табл. 2), выраженное увеличением полнокровия сосудов стромы и пространства Диссе. Кроме того, при максимальном воздействии этого пестицида в дозе 20 мг/кг выявлены тенденции (при двукратном и более увели-

чении) к повышению показателей: в желудке – разреженности волокон соединительной ткани в подслизистой, в печени – к повышению числа гиперхромных и двуядерных гепатоцитов, в толстой кишке – к увеличению лимфоидной инфильтрации, в почке – числа микронекрозов, а в лёгких, наоборот, – снижение доли паренхимы с нормальной воздушностью. Результаты исследования этого пестицида по предложенным авторами структурно-функциональным количественным показателям выявили, что органами-мишенями являются печень, в которой развиваются как реакции повреждения, так и компенсаторные реакции, и желудок, где происходит нарушение структуры органа. Кроме того, отмечена тенденция к изменению ряда показателей в лёгких и толстой кишке. При снижении дозы пестицида до 5 и 2,5 мг/кг во всех изученных органах не было изменений, что позволяет считать эти дозы по структурно-функциональным показателям недействующими.

Обсуждение

Проанализировав литературу по различным системам организма: сердечно-сосудистой (сердце и состояние сосудов в исследуемых органах), пищеварительной (тонкая и толстая кишка, желудок, печень), эндокринной (поджелудочная, надпочечная и щитовидная железы), дыхательной (лёгкие, бронхи), выделительной (почки), половой (семенник), а также для органов иммуногенеза (селезёнка, тимус), определены критериально-значимые показатели, для которых разработаны количественные оценки с использованием морфо- и стереометрии, а также балльные оценки показателей для состояния гистологии органов. Для печени [30], тонкого [12, 23], толстого кишечника [24] и семенника [50] ранее уже были использованы эти показатели с количественной оценкой. В данной работе эти количественные оценки апробированы для всех представленных в работе систем организма при воздействии на крыс пестицида класса карбаматов в дозах 2,5; 5 и 20 мг/кг при его 6-месячном пероральном введении. Таким образом, выбрав органы-мишени и определив в них изменения при необходимости для выяснения механизма действия, можно расширить спектр используемых количественных морфофункциональных показателей, таких как гистохимические, гистоферментативные, автордиографические, цитофотометрические и др. [1, 3, 5].

Заключение

Разработаны количественные структурно-функциональные показатели для сердечно-сосудистой, пищеварительной, лёгочной, выделительной, эндокринной, иммунной и половой систем крыс для оценки токсических воздействий. Эти показатели апробированы при исследовании воздействия пестицида класса карбаматов. Показано, что в дозе 20 мг/кг у крыс возникают токсические изменения в желудке, толстой кишке, почке и лёгком.

Литература

(п.п. 10, 18, 20, 21, 25, 27, 34, 36, 37, 43, 44, 46, 48, 51, 53, 54, 56 см. References)

1. Бонашевская Т.И., Беляева Н.Н., Кумпан Н.Б., Панасюк Л.В. *Морфофункциональные исследования в гигиене*. М.: Медицина; 1984.
2. Ракицкий В.Н., Павлов А.В. О критериях оценки опасности пестицидов. *Врачебное дело*. 1984; (3): 15–7.
3. Меркурьева Р.В., Судаков К.В., Бонашевская Т.И., Журков В.С. *Медико-биологическое исследование в гигиене*. М.: Медицина; 1986.
4. Беляева Н.Н. Значимость морфологических показателей в гигиенических исследованиях. *Гигиена и санитария*. 2000; 89(5): 5–9.
5. Ракицкий В.Н., Николаева Н.И. *Морфофункциональные критерии действия на организм факторов окружающей среды*. М.: Медицина; 2001.
6. Беляева Н.Н. Структурно-функциональная оценка воздействия на организм факторов окружающей среды и перспективы применения морфологических исследований в решении гигиенических задач. В кн.: Рахманин Ю.А., ред. *Итоги и перспективы научных исследований по проблеме экологии человека и гигиены окружающей среды*. М.; 2001: 37–44.
7. Беляева Н.Н. Анализ структурно-функциональной оценки воздействия на организм в токсикологических исследованиях. В кн.: Онищенко Г.Г., Курляндский Б.А., ред. *Тезисы докладов 3-го съезда токсикологов России*. М.; 2008.
8. Беляева Н.Н., Сычева Л.П., Синицына О.О., Савостикова О.Н., Юрченко В.В. Структурно-функциональная клеточная оценка наночастиц на различные органы теплокровных животных. В кн.: *Материалы научной конференции «Нанотоксикология: достижения. Проблемы и перспективы»*. Волгоград; 2014: 18–20.
9. Руководство Р1.2.31-56. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека. М.; 2014.
11. Сычева Л.П., Михайлова Р.И., Беляева Н.Н., Журков В.С., Юрченко В.В., Савостикова О.Н. и соавт. Изучение мутагенного и цитотоксического действия многослойных углеродных нанотрубок и активного угля в шести органах мышей *in vivo*. *Российские нанотехнологии*. 2015; 10(3–4): 120–5.
12. Беляева Н.Н., Вострикова М.В., Демина Н.Н. Влияние комплекса витаминов А и Е на структуру тонкого кишечника крыс после двухнедельного воздействия одностенных углеродных нанотрубок и через три месяца после него. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(12): 1414–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-12-1414-1419>
13. Автандилов Г.Г. *Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики в аспектах морфометрии*. М.: Медицина; 1984.
14. Савостьянов Г.А. *Основы структурной гистологии. Пространственная организация эпителиев*. СПб.: Наука; 2005.
15. Савостьянов Г.А. Возникновение элементарных единиц многоклеточности и формирование пространственной организации клеточных пластов. *Известия Российской академии наук. Серия: Биология*. 2012; (2): 164–74.
16. Прошина Л.Г., Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Быкова О.С., Федорова Н.П. и соавт. Функциональная морфология сердца при экспериментальных воздействиях и возможности регрессии миокарда на фоне введения препаратов. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2009; (4): 231–3.
17. Крот Е.В., Федоров Н.П. Функциональная морфология кардиомиоцитов крыс линии Wistar на фоне хронической сердечной недостаточности. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2010; 12(1): 86–8.
19. Лушикова Е.Л., Молодых О.П., Никитюк Д.Б., Семенов Д.Е., Клиникова М.Г. Структурный анализ миокарда при экспериментальной антрациклиновой кардиомиопатии и адреналиновых воздействиях. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018; 166(11): 641–7.
22. Землянова М.А., Довбыш А.А., Кондрашова Н.Б., Акафьева Т.И. Морфологические особенности органов желудочно-кишечного тракта при субхроническом воздействии нанодисперсного марганца (III и IV). *Анализ риска здоровью*. 2013; (3): 55–63.
23. Беляева Н.Н., Сычева Л.П., Савостикова О.Н. Структурно-функциональный анализ шестимесячного воздействия многослойных углеродных нанотрубок на тонкую кишку крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; 161(6): 785–8.
24. Савостикова О.Н., Беляева Н.Н. Изменения морфофункциональных показателей толстой кишки крыс в течение 6-месячного воздействия неконтактно активированных вод. В кн.: Рахманин Ю.А., ред. *Материалы 5-й всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Окружающая среда и здоровье»*. М.; 2014: 409–13.
26. Мухина А.Ю., Бобынцев И.И., Медведева О.А., Свищева М.В., Кулуцкий П.В., Андреева Л.А. и соавт. Морфологические изменения толстой кишки крыс при применении селанка в условиях хронического иммобилизационного стресса. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 169(2): 247–51.
28. Бейсенова Р.Р. Морфологические изменения печени при интоксикации производными гидризиона. *Вестник Карагандинского университета*. 2009; (2): 43–51.
29. Беляева Н.Н. Морфофункциональная сравнительная оценка *in vivo* 2-недельного воздействия наночастиц серебра и сульфата серебра на печень мышей. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(9): 899–902.
30. Масютин А.Г., Ерохина М.В., Сычевская К.А., Гусев А.А., Васюкова И.А., Ткачев А.Г. и соавт. Многостенные углеродные нанотрубки индуцируют патологические изменения в органах пищеварительной системы мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; 161(1): 143–8.
31. Фоменко Е.В., Бобынцев И.И., Иванов А.В., Белых А.Е. Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние селанка на морфологические показатели печени крыс при хроническом эмоционально-болевым стрессе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 167(2): 257–60.
32. Беляева Н.Н., Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И., Савостикова О.Н., Гасимова З.М., Каменецкая Д.Б. и соавт. Морфофункциональная клеточная оценка печени и почек крыс в динамике 6-месячного потребления вод, полученных с использованием неконтактной активации после электрохимической обработки. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(1): 31–6.
33. Беляева Н.Н., Николаева Н.И., Вострикова М.В. Воздействие на печень, почку, семенник теплокровных животных наночастиц серебра и сульфата серебра. *Modern science*. 2019; (7-1): 114–6.
35. Бонашевская Т.И., Беляева Н.Н., Ицкова А.И. Морфологическое, гистохимическое и гистоавтордиографическое исследование органов дыхания при различных путях введения никеля. В кн.: *Гигиенические аспекты охраны окружающей среды. Выпуск 4*. М.; 1976: 39–41.
38. Васюков Г.Ю., Суходоло И.В., Мильто И.В., Митрофанова И.В. Структура легких крыс после введения магнитомицелла на основе покрытых углеродом наночастиц железа. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 163(1): 116–22.
39. Пиголкин Ю.И., Кузнецов И.И., Березовский Д.П., Бачурин С.С. Морфометрические показатели ткани лёгкого при изолированной травме опорно-двигательного аппарата в условиях умеренной гипергемоцистеинемии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 169(5): 657–60.
40. Рыжак А.П., Кветной И.М., Эмануэль В.Л. Пептидергическая регуляция функции поджелудочной железы в экспериментальной модели ускоренного старения у крыс. *Успехи геронтологии*. 2008; 21(2): 240–5.
41. Боква Т.А., Лебедева А.В. Особенности морфофункционального состояния поджелудочной железы у детей с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012; (1): 19–22.
42. Бонашевская Т.И., Беляева Н.Н., Кумпан Н.Б., Пиртахия Н.В. Структурно-функциональная оценка надпочечных желез в токсикологическом эксперименте. *Гигиена и санитария*. 1991; 80(3): 58–9.
45. Яглова Н.В., Тимохина Е.П., Яглов В.В., Обернихин С.С., Назимова С.В., Цомартова Д.А. Изменения гистофизиологии мозгового вещества надпочечников крыс, подвергавшихся воздействию эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном периоде развития. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 169(3): 372–5.
47. Алтаева А.А., Беляева Н.Н. Структурно-функциональная оценка действия акриламида на щитовидную железу теплокровных животных. В кн.: Рахманин Ю.А., ред. *Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых и специалистов «Окружающая среда и здоровье. Гигиена и экология урбанизированных территорий»*, посвященной 85-летию ФБГУ НИИ Экологии человека и гигиены окружающей среды Минздрава России. М.; 2016.
49. Авчинников А.В., Рахманин Ю.А., Беляева Н.Н. Оценка гонадотоксического действия воды, кондиционированной импульсными разрядами. *Токсикологический вестник*. 2001; (5): 45–8.
50. Беляева Н.Н., Журков В.С., Сычева Л.П. Структурно-функциональная оценка 2-недельного воздействия наносеребра и сульфата серебра на семенники мышей *in vivo*. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(10): 961–5. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-10-961-965>
52. Жунисов Б.К., Темирбеков А.Н. Морфофункциональные изменения семенника при острой интоксикации желтым фосфором и их коррекция. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; (8-4): 55–7.
55. Ермолина Е.В., Стадников А.А., Смолягин А.И. Морфологические особенности органов иммунной системы в условиях воздействия хрома и бензола. *Гигиена и санитария*. 2012; 91(3): 69–71.
57. Макарова О.В., Поставалова Е.А. Морфологические изменения тимуса, состава его клеток и субпопуляций лимфоцитов периферической крови при экспериментальном остром язвенном колите. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 163(5): 641–6.
58. Ерофеева Л.М. Структурные и функциональные характеристики тимуса облученных после иммобилизационного стресса мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 167(4): 520–4.

References

1. Bonashevskaya T.I., Belyaeva N.N., Kumpan N.B., Panasyuk L.V. *Morphofunctional Research in Hygiene [Morfofunktsional'nye issledovaniya v gigiyene]*. Moscow: Meditsina; 1984. (in Russian)
2. Rakitskiy V.N., Pavlov A.V. About criteria for assessing the hazard of pesticides. *Vrachebnoe delo*. 1984; (3): 15–7. (in Russian)
3. Merkur'eva R.V., Sudakov K.V., Bonashevskaya T.I., Zhurkov V.S. *Medico-Biological Research in Hygiene [Mediko-biologicheskoe issledovanie v gigiyene]*. Moscow: Meditsina; 1986. (in Russian)
4. Belyaeva N.N. Significance of morphological indicators in hygienic research. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2000; 89(5): 5–9. (in Russian)
5. Rakitskiy V.N., Nikolaeva N.I. *Morphofunctional Criteria of Environmental Factors Effect on an Organism [Morfofunktsional'nye kriterii deystviya na organizm faktorov okruzhayushchey sredy]*. Moscow: Meditsina; 2001. (in Russian)
6. Belyaeva N.N. Structural and functional assessment of the impact of environmental factors on the body and the prospect of applying morphological research in solving hygiene problems. In: Rakhmanin Yu.A., ed. *Results and Prospects of Scientific Research on the Problem of Human Ecology and Environmental Hygiene [Itogi i perspektivy nauchnykh issledovaniy po probleme ekologii cheloveka i gigiyeny okruzhayushchey sredy]*. Moscow; 2001: 37–44. (in Russian)
7. Belyaeva N.N. Analysis of structural and functional assessment of the impact on the body in Toxicological studies. In: Onishchenko G.G., Kuryandskiy B.A., eds. *Abstracts of the 3rd Congress of toxicologists of Russia [Tezisy dokladov 3-go s'ezda toksikologov Rossii]*. (G.G.Onishchenko i B.A.Kuryandskij,red) Moscow; 2008. (in Russian)
8. Belyaeva N.N., Sycheva L.P., Sinityna O.O., Savostikova O.N., Yurchenko V.V. Structural and functional cellular assessment of nanoparticles on various organs of warm-blooded animals. In: *Materials of the scientific conference «Nanotoxicology: achievements. Problems and prospects» [Materialy nauchnoy konferentsii «Nanotoksikologiya: dostizheniya. Problemy i perspektivy»]*. Volgograd; 2014: 18–20. (in Russian)
9. R.I.2.31-56. Assessment of the toxicity and hazard of chemicals and their mixtures to human health. Moscow; 2014. (in Russian)
10. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich N.B., Makeyev O.H., Shur V.Y., Belkin Y.B., et al. Comparative in vitro assessment of some adverse bioeffects of equidimensional gold and silver nanoparticles and the and the attenuation of nanosilver's effects with a complex innocuous bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; (14): 2449–83. <https://doi.org/10.3390/ijms14022449>
11. Sycheva L.P., Mikhailova R.I., Belyaeva N.N., Zhurkov V.S., Yurchenko V.V., Savostikova O.N., et al. Study of mutagenic and cytotoxic effects of multiwalled carbon nanotubes and activated carbon in six organs of mice *in vivo*. *Rossiyskie nanotekhnologii*. 2015; 10(3–4): 311–7. <https://doi.org/10.1134/S1995078015020184>
12. Belyaeva N.N., Vostrikova M.V., Demina N.N. The effect of vitamins a and e on the structure of the small intestine of rats after two weeks and then three months following exposure to single-walled carbon nanotubes. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(12): 1414–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-12-1414-1419> (in Russian)
13. Avtandilov G.G. *Problems of Pathogenesis and Pathological Diagnosis in the Aspects of Morphometry [Problemy patogeneza i patologoanatomicheskoy diagnostiki v aspektakh morfometrii]*. Moscow: Meditsina; 1984. (in Russian)
14. Savost'yanov G.A. *Fundamentals of Structural Histology. Spatial Organization of Epithelium [Osnovy strukturnoy gistologii. Prostranstvennaya organizatsiya epiteliyev]*. St. Petersburg: Nauka; 2005. (in Russian)
15. Savost'yanov G.A. The origin of elementary units of multicellularity and development of a spatial organization of cell layers. *Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Seriya: Biologiya*. 2012; (2): 164–74. (in Russian)
16. Proshina L.G., Veber V.R., Rubanova M.P., Zhmaylova S.V., Bykova O.S., Fedorova N.P., et al. Functional morphology of the heart under experimental effects and the possibility of myocardial regression against the background of drug administration. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2009; (4): 231–3. (in Russian)
17. Krot E.V., Fedorov N.P. Morphofunctional responses of cardiomyocytes at the background of chronic heart failure. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2010; 12(1): 86–8. (in Russian)
18. Kim Y.S., Song M.Y., Park J.D., Song R.S., Ryu H.R., Chung Y.H., et al. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. *Part. Fibre Toxicol.* 2010; 7: 20. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-7-20>
19. Lushnikova E.L., Molodykh O.P., Nikityuk D.B., Semenov D.E., Klinnikova M.G. Structural analysis of the myocardium in experimental anthracycline-induced cardiomyopathy combined with adrenergic stimulation. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2018; 166(11): 641–7. (in Russian)
20. Babkina A.S., Ryzhkov I.A., Antonova V.V., Tsokolaeva Z.I., Asanov A.R., Kalabushev S.N., et al. Morphological and functional alterations of the cardiovascular system during acute clozapine poisoning (experimental study). *Gen. Reanimatol.* 2019; 15(4): 67–75. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-4-67-75>
21. Panasink E.N., Gataliak B.V., Okhrimenko Yu.N. Morphofunctional changes in the large Intestine mucosa after resection of the small intestine. *Fiziologicheskij zhurnal*. 1986; 32(3): 318–21.
22. Zemlyanova M.A., Dovbysh A.A., Kondrashova N.B., Akaf'eva T.I. Morphological characteristics of the gastrointestinal tract under subchronic exposure to nano-dispersed manganese oxide (III, IV). *Analiz riska zdorov'yu*. 2013; (3): 55–63. (in Russian)
23. Belyaeva N.N., Sycheva L.P., Savostikova O.N. Structural and functional analysis of the small intestine in rats after six-month-long exposure to multiwalled carbon nanotubes. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2016; 161(6): 826–8.
24. Savostikova O.N., Belyaeva N.N. Changes in the morphofunctional parameters of the rat colon during 6-month exposure to non-contact activated water. In: Rakhmanin Yu.A., ed. *Materials of the 5th All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists with International Participation «Environment and Health» [Materialy 5-y vserosiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchennykh i spetsialistov s mezhduarodnym uchastiem «Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e»]*. Moscow; 2014: 409–13. (in Russian)
25. Umirbekova O.V., Yessimsitova Z.B., Tleubekkyzy P., Kozhamrharova A.S. Morphofunctional study of the rat intestine in experiment. 2019. Available at: <https://articlekz.com/en/article/24192>
26. Mukhina A.Yu., Bobytsev I.I., Medvedeva O.A., Svisheva M.V., Kulutskiy P.V., Andreeva L.A., et al. Morphological changes in the rat colon when using selank in conditions of chronic immobilization stress. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2020; 169(2): 247–51. (in Russian)
27. Langhars P., Bues M., Bunte H. Morphological changes in the operated under the influence of duodenogastric reflux. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1984; 92: 145–8.
28. Beysenova R.R. Morphological changes in the liver during intoxication derived gidrazina. *Vestnik Karagandinskogo universiteta*. 2009; (2): 43–51. (in Russian).
29. Belyaeva N.N. Morphofunctional comparative evaluation of *in vivo* 2-week exposure of silver nanoparticles and silver sulfate to the liver of mice. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2016; 95(9): 899–902. (in Russian)
30. Masyutin A.G., Erokhina M.V., Sychevskaya K.A., Gusev A.A., Vasyukova I.A., Tkachev A.G., et al. Multiwalled carbon nanotubes induce pathological changes in the digestive organs of mice. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2016; 161(1): 125–30.
31. Fomenko E.V., Bobytsev I.I., Ivanov A.V., Belykh A.E. Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Effect of selank on morphological parameters of rat liver in chronic foot-shock stress. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2019; 167(2): 293–6.
32. Belyaeva N.N., Rakhmanin Yu.A., Mikhaylova R.I., Savostikova O.N., Gasimova Z.M., Kamenetskaya D.B., et al. The morphofunctional cellular evaluation of liver and kidney in rats in dynamics of 6-month consumption of water produced with the use of noncontact activation after electrochemical treatment. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2015; 94(1): 31–6. (in Russian)
33. Belyaeva N.N., Nikolaeva N.I., Vostrikova M.V. The effect on the liver, kidney, and testis of warm-blooded animals of silver nanoparticles and silver sulfate. *Modern science*. 2019; (7-1): 114–6. (in Russian)
34. Mahmoud Y.I., Abo-Zied F.S., Salem S.T. Effects of subacute 3-nmonochloropropane-1,2-diol treatment on the kidney of male albino rats. *Biotech. Histochem.* 2019; 94(3): 199–203. <https://doi.org/10.1080/10520295.2018.1543894>
35. Bonashevskaya T.I., Belyaeva N.N., Itskova A.I. Morphological, histochemical and histoautoradiographic examination of the respiratory organs in various ways of Nickel administration. In: *Hygienic Aspects of Environmental Protection. Issue 4 [Gigienicheskie aspekty okhrany okruzhayushchey sredy. Vypusk 4]*. Moscow; 1976: 39–41. (in Russian)
36. Nini Gh., Raica M., Neamtii V., Onel M. Morphological study of bronchial mucosa in the chronic obstructive pulmonary disease under the influence of therapeutic algorithm. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2012; 53(1): 121–34.
37. Blagojević M., Božičković I., Ušćerka G., Lozanče O., Đorđević M., Zorić Z., et al. Anatomical and histological characteristics of the lungs in the ground squirrel (*Spermophilus citellus*). *Acta Vet. Hung.* 2018; 66(2): 165–76. <https://doi.org/10.1556/004.2018.016>
38. Vasyukov G.Yu., Sukhodolo I.V., Mil'to I.V., Mitrofanova I.V. Structure of rat lungs after administration of magnetomicelles based on the carbon-coated iron nanoparticles. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2017; 163(1): 99–104.
39. Pigolkin Yu.I., Kuznetsov I.I., Berezovskiy D.P., Bachurin S.S. Morphometric parameters lung tissue in isolated injuries of the musculoskeletal apparatus under moderate hyperhomocysteinemia. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2020; 169(5): 657–60. (in Russian)
40. Ryzhak A.P., Kvetnoi I.M., Emanuel' V.L. Peptidergic regulation of the pancreas function in the experimental model of rats with accelerated aging. *Uspekhi gerontologii*. 2008; 21(2): 240–5. (in Russian)
41. Bokova T.A., Lebedeva A. V. Characteristics of morphofunctional state of the pancreas in children with metabolic syndrome. *Eksperimental'na i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2012; (1): 19–22. (in Russian)
42. Bonashevskaya T.I., Belyaeva N.N., Kumpan N.B., Pirtakhiya N.V. Structural and functional evaluation of the adrenal glands in a Toxicological experiment. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 1991; 80(3): 58–9. (in Russian)

43. Katsers A.R. Morphofunctional characteristics of the adrenal cortex of mice following thymarin administration. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1981; 91(3): 353–5.
44. Topal F., Goren H., Yucel F., Sahinturk V., Aydar Y. Effect of consuming high-fat diet on the morphological parameters of adrenal gland. *Bratisl. Lek. Listy*. 2019; 120(8): 593–600. https://doi.org/10.4149/bl1_2019_097
45. Yaglova N.V., Timokhina E.P., Yaglov V.V., Obornikhin S.S., Nazimova S.V., Tsomartova D.A. Changes in histophysiology of adrenal medulla in rats after prenatal and postnatal exposure to endocrine disruptor dichlorodiphenyltrichloroethane. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2020; 169(3): 398–400.
46. Altaeva A.A., Belyaeva N.N., Kiryanova L.F., Alekseeva A.V., Olesinov A.A. Morphological research of iodine-s, influence on the thyroid gland. In: *5th International Congress «Water: Ecology and technology»*. Moscow; 2002.
47. Altaeva A.A., Belyaeva N.N. Structural and functional assessment of the action of acrylamide on the thyroid gland of warm-blooded animals. In: *Materials of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation of Young Scientists and Specialists «Environment and Health. Hygiene and Ecology of Urbanized Territories», Dedicated to the 85th Anniversary of the Research Institute of Human Ecology and Environmental Hygiene of the Ministry of Health of Russia [Materialy VI Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem molodykh uchennykh i spetsialistov «Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e. Gigiena i ekologiya urbanizirovannykh territoriy», posvyashchennoy 85-letiyu FBGU NII Ekologii cheloveka i gigieny okruzhayushchey sredy Minzdrava Rossii*. Moscow; 2016. (in Russian)
48. Asl J.F., Larijani B., Zakerkish M., Rahim F., Shirbandi K., Akbari R. The possible global hazard of cell phone radiation on thyroid cells and hormones: a systematic review of evidences. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2019; 26(18): 18017–31. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05096-z>
49. Avchinnikov A.V., Rakhmanin Yu.A., Belyaeva N.N. Evaluation of the gonadotoxic effect of water conditioned by pulse discharges. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2001; (5): 45–8. (in Russian)
50. Belyaeva N.N., Zhurkov V.S., Sycheva L.P. Structural-functional in vivo evaluation of the 2-weeks oral exposure of silver nanoparticles and silver sulfate on the mice testicle. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2017; 96(10): 961–5. (in Russian)
51. Costa G.M.J., Leal M.C., França L.R. Morphofunctional evaluation of the testis, duration of spermatogenesis and spermatogenic efficiency in the Japanese fancy mouse (*Mus musculus molossinus*). *Zygote*. 2017; 25(4): 498–506. <https://doi.org/10.1017/s0967199417000326>
52. Zhunisov B.K., Temirbekov A.N. Morphofunctional changes of testis at acute intoxication by yellow phosphorus and their correction. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014; (8–4): 55–7. (in Russian)
53. Zalyubovska O.I., Tiupka T.I., Zlenko V.V., Avidzba Y.N., Lytvynenko M.I., Minaieva A.O. Structural and functional state of the seminal glands in the dynamics of acute infectious inflammation. *Wiad. Lek.* 2019; 72(8): 1486–90.
54. De Jong W.H., Kroese E.D., Vos J.G., Van Loveren H. Detection of immunotoxicity of benzo[a]pyrene in a subacute toxicity study after oral exposure in rats. *Toxicol. Sci.* 1999; 50(2): 214–20. <https://doi.org/10.1093/toxsci/50.2.214>
55. Ermolina E.V., Stadnikov A.A., Smolyagin A.I. Morphological features of the organs of the immune system in conditions of exposure to chromium and benzene. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2012; 91(3): 69–71. (in Russian)
56. De Jong W.H., Van Der Ven L.T., Sleijffers A., Park M.V., Jansen E.H., Van Loveren H., et al. Systemic and immunotoxicity of silver nanoparticles in an intravenous 28 days repeated dose toxicity study in rats. *Biomaterials*. 2013; 34(33): 8333–43. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.06.048>
57. Makarova O.V., Postovalova E.A. Morphological changes in the thymus, composition of its cells, and subpopulations of peripheral blood lymphocytes during experimental acute ulcerative colitis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2017; 163(5): 681–6.
58. Erofeeva L.M. Structural and functional parameters of the thymus in mice exposed to γ -irradiation after restraint stress. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2019; 167(4): 529–32.