

ПОСТНАТАЛЬНОЕ СТАНОВЛЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПОТОМСТВА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ ЧЕРЕЗ ОРГАНИЗМ МАТЕРИ

Н.К. ТУХТАЕВ

Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ОНА ОРГАНИЗМИ ОРҚАЛИ ПЕСТИЦИДЛАР ТАЪСИР ЭТТИРИЛГАН ШАРОИТДА ПЕРИФЕРИК ИММУН АЪЗОЛАРНИНГ ПОСТНАТАЛ ШАКЛЛАНИШИ

Н.К. ТУХТАЕВ

Тошкент Тиббиёт Академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

POSTNATAL FORMATION OF PERIPHERAL ORGANS OF THE IMMUNE SYSTEM OF OFFSPRING UNDER THE INFLUENCE OF PESTICIDES THROUGH THE MOTHER'S ORGANISM

N.K. TUKHTAEV

Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Таdqиқот мақсади – она организми орқали пестицидлар таъсир эттирилган шароитда периферик иммун аъзоларнинг постнатал ўсиши ва шаклланишининг структур-функционал хусусиятларини аниқлаш. Тажрибалар вояга етган ургочи оқ каламушларда олиб борилиб, улар ҳомиладорлик ва лактация даврларида ламбда-цигалотрин ёки фипронил пестицидлари билан заҳарланди. Заҳарланган ва назорат гуруҳларидан тузилган авлоддан олинган материал туғилишининг 3, 7, 14, 21 ва 30 кунларида морфологик, электрон микроскопик, иммуногистокимёвий ва биокимёвий усуллар ёрдамида текширилди. Пестицидларнинг токсик самараси авлод периферик иммун аъзолари – лимфа тугунлари ва талоқ шаклланиши суръатининг сезиларли даражада сусайиши билан ифодаланиши аниқланди. Периферик иммун тизимга кўрсатилган токсик таъсир механизмида ҳужайралар пролиферацияси ва апоптози орасидаги муносабатнинг бузилиши (дисбаланс) асосий ўрин тутиши, бу эса ўз навбатида, заҳарнинг бевосита таъсири билан бир қаторда, она ва болада ривожланувчи гипотиреоз ва оксидланиш стресси билан чамбарчас боғлиқлиги очиқ берилди. Буларнинг бари ҳомиладор аёллар ва чақалоқларда гипотиреоз ва оксидланиш стресси ривожланишини эрта аниқлашни ва уларни фармакологик йўл билан тезкор бартараф қилишни тақозо этади.

Калит сўзлар: пестицидлар, иммун токсиклик, лимфа тугунлари, талоқ, ҳужайра апоптози ва пролиферацияси.

The purpose of the work is to reveal the structural and functional features of postnatal growth and the formation of peripheral organs of the immune system of offspring obtained under the influence of pesticides through the mother's organism. The experiments were performed on white adult female rats, who respectively received pesticides lambda-cyhalothrin or fipronil during pregnancy and lactation. Progeny from experimental and control animals was studied on the 3rd, 7th, 14th, 21st and 30th days after birth using methods of morphology, electron microscopy, immunohistochemistry and biochemistry. It has been shown that the toxic effect of pesticide exposure during pregnancy and lactation is manifested in the form of growth retardation and formation of the peripheral immune organs – lymph nodes and spleen. In the mechanism of toxic effect of pesticides on the peripheral immune system the leading role is played by the imbalance between proliferation and apoptosis of cells, caused both by direct toxic effects of drugs, both developing hypothyroidism and oxidative stress in mother and offspring. This causes the need for early detection of hypothyroidism and oxidative stress in pregnant women and newborns, followed by their pharmacological correction.

Key words: pesticides, immunotoxicity, lymph nodes, spleen, apoptosis and cell proliferation.

Актуальность проблемы. Развивающаяся иммунная система, наряду с эндокринной и нервной системами, является наиболее чувствительной к действию различных загрязнителей экологической среды. Иммунотоксичность пестицидов является глобальной проблемой, и наша Республика в этом плане также не является исключением. За последние годы во всем мире проводятся широкомасштабные исследования по выявлению механизмов отрицательного эффекта пестицидов

различных классов на иммунную систему человека и животных, по разработке способов ранней диагностики ИВ и их профилактики.

Следует отметить, что подавляющее большинство этих работ проведены у взрослых людей или половозрелых особях животных. Выявление закономерностей роста и становления иммунной системы потомства в этих условиях, несомненно, представляет существенный научно-прикладной интерес.

Целью работы было выявление структурно-функциональных особенностей постнатального роста и становления периферических органов иммунной системы потомства, полученного в условиях воздействия пестицидов через организм матери.

Материал и методы. Опыты проводились на белых половозрелых нерожавших крысах самках Вистар массой тела 150-180 г, половозрелые крысы самцы использовались только для оплодотворения. Крысы самки были разделены на три группы по 45 крыс в каждой. Первой (I опытной) группе крыс вводили через рот с использованием зонда разбавленный в физиологическом растворе ламбда-цигалотрин (ЛСТ) из расчета 8 мг/кг/ежедневно. Второй (II опытной) группе крыс таким же способом вводили фипронил (ФПН) из расчета 3,6 мг/кг/ежедневно, что составляло 1/100 часть от ЛД₅₀ препарата. Третья группа (контрольная) получала равный объем стерильного физиологического раствора. Введение обоих пестицидов опытным группам крыс проводилось ежедневно в течение 75 дней вплоть до окончания экспериментов. На 31 день опытов самки всех групп соединялись с самцами для оплодотворения. Наступление беременности контролировали по наличию сперматозоидов во влагалищных мазках. После наступления беременности самки отделены от самцов и помещены в отдельные клетки для дальнейших исследований. Забой потомства от всех групп животных было произведено на 7, 14, 21 и 30 дни после рождения, в утренние часы, натощак, под легким эфирным наркозом. Мезентериальные лимфатические узлы (МЛУ) и селезенку (Сел) изучали с помощью морфометрических, электронно-микроскопических и иммуногистохимических методов [11, 12]. Все цифровые данные статистически обработаны с использованием пакета компьютерных программ, достоверными считались различия, удовлетворяющие $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что воздействие пестицидов через организм матери приводит к существенному нарушению постнатального роста и становления мезентериальных лимфатических узлов (МЛУ) у потомства. Формирование структурно-функциональных Т- и В-зависимых зон МЛУ у опытных крысят значительно отставала, осуществляясь на 7-10 дней позднее по сравнению с контролем. Причем, замедление темпов становления зон МЛУ было более выраженным при интоксикации ФПН по сравнению с воздействием ЛСТ. Электронно-микроскопические исследования выявили высокую функциональную активность макрофагов и деструктивные изменения субклеточных органелл лимфоидных клеток. Эти изменения преимущественно наблюдались в Т-

зависимых зонах (корковое плато и паракортикальная зона) органа и встречались значительно чаще при воздействии ФПН. Морфометрические исследования МЛУ также показали существенное снижение темпов роста и становления органа у потомства, полученного в условиях воздействия пестицидов через организм матери. Абсолютная площадь лимфатических фолликулов в МЛУ во все сроки наблюдения оставалась достоверно меньшей по сравнению с контролем. Темпы прироста этого показателя при воздействии ЛСТ на 10-20%, а при воздействии ФПН – на 15-30% отставали от контроля ($P_1, P_2 < 0,05$). Анализ соотношений различных структурно-функциональных зон МЛУ показал, что в условиях воздействия пестицидов через организм матери в наибольшей степени страдает формирование тимусзависимых (Т-зависимых коркового плато и паракортикальной зоны) зон МЛУ потомства. Темпы прироста площади Т-зависимых зон МЛУ при воздействии ЛСТ на 15-25%, а при воздействии ФПН – на 25-35% отставали от показателей контроля ($P_1, P_2 < 0,05$). Иммуногистохимические исследования показали, что воздействие пестицидов приводит к ингибированию пролиферативной активности лимфоидных клеток МЛУ, особенно, в Т-зависимых зонах органа. При воздействии ЛСТ пролиферативный индекс клеток в этих зонах на 10-15%, а при воздействии ФПН – на 15-30% был ниже показателей контроля ($P_1, P_2 < 0,05$). В то же время внутриутробное и раннее постнатальное воздействие пестицидов привело к значительному увеличению степени апоптоза клеток. Апоптотные клетки наиболее часто встречались в паракортикальной (Т-зависимой) зоне, по сравнению с лимфатическими фолликулами (В-зависимые зоны). Наибольшее повышение индекса апоптоза наблюдалось на 14-21 сутки после рождения, когда показатели опытных животных в 3,2-4,3 раза превышали контрольные показатели. При этом индукция апоптоза клеток проявлялась в существенно более высокой степени при воздействии ФПН, нежели при интоксикации ЛСТ.

Иммунная функция селезенки (Сел) осуществляется главным образом ее белой пульпой, состоящей из лимфатических фолликулов, мякотных тяжей (В-зависимые зоны), а также периартериолярной зоны (Т-зависимая зона). В ранние сроки (3 сутки) после рождения в паренхиме селезенки отсутствует сформированная лимфоидная ткань и преобладают процессы эритро-, гранулоцито- и тромбоцитопоза. Формирование белой пульпы начинается с 7 суток постнатального онтогенеза и характеризуется высокой пролиферативной активностью клеток лимфоцитопоза и микроокружения, дифференцировкой маргинальной и периартериолярной зон лимфатических узелков. Воздействие пестицидов

через организм матери приводит к существенно нарушению постнатального роста и становления белой пульпы Сел и ее структурно-функциональных зон у потомства. Эти изменения в принципе носили однотипный характер с изменениями, описанными выше в МЛУ. Формирование структурно-функциональных Т- и В-зависимых зон Сел у опытных крысят значительно отставало от контроля. Как и в МЛУ, замедление темпов становления белой пульпы Сел было более выраженным при интоксикации ФПН по сравнению с воздействием ЛСТ. Электронно-микроскопические исследования выявили высокую функциональную активность макрофагов и деструктивные изменения субклеточных органелл лимфоидных клеток белой пульпы. Эти изменения преимущественно наблюдались в периаартериальной (Т-зависимой) зоне органа. Абсолютная площадь белой пульпы Сел во все сроки наблюдения оставалась достоверно меньшей по сравнению с контролем. Темпы прироста этого показателя при воздействии ЛСТ на 15-18%, а при воздействии ФПН – на 20-25% отставали от контроля ($P_1, P_2 < 0,05$). Темпы прироста площади Т-зависимой зоны Сел при воздействии ЛСТ на 15-20%, а при воздействии ФПН – на 20-25% отставали от показателей контроля ($P_1, P_2 < 0,05$). Аналогично в МЛУ, воздействие пестицидов привело к ингибированию пролиферативной активности лимфоидных клеток белой пульпы Сел, особенно, в Т-зависимой ее зоне. При воздействии ЛСТ пролиферативный индекс клеток в этих зонах на 15-20%, а при воздействии ФПН – на 20-25% был ниже показателей контроля ($P_1, P_2 < 0,05$). Так же, как и в МЛУ, воздействие пестицидов привело к значительному увеличению степени апоптоза клеток. Апоптозные клетки наиболее часто встречались в периаартериальной, Т-зависимой зоне, по сравнению с другими участками белой пульпы. Наибольшее повышение индекса апоптоза наблюдалось на 14-21 сутки после рождения, когда показатели опытных животных в 3,5-4,5 раза превышали контрольные показатели. Аналогично в МЛУ, индукция апоптоза клеток проявлялась в существенно более высокой степени при воздействии ФПН, нежели при интоксикации ЛСТ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что воздействие пестицидов через организм матери (внутриутробно и через материнское молоко) приводит к существенному нарушению процесса постнатального роста и становления периферических органов (МЛУ и Сел) иммунной системы. Они проявляются в виде замедления роста и формирования лимфоидной ткани органов и их структурно-функциональных зон. Изменения, наблюдаемые в лимфоидной ткани МЛУ и Сел, носят однотипный характер при

воздействии обоих использованных пестицидов. Однако, степень выраженности иммунотоксического действия пестицида пиретролового ряда ФПН значительно выше, по сравнению с пиретроидным пестицидом ЛСТ.

Имунотоксическое воздействие пестицидов на развивающуюся иммунную систему потомства в условиях их поступления через организм матери может быть реализовано несколькими механизмами. Нельзя исключить, что оно в какой-то мере является результатом прямого токсического действия пестицидов и их метаболитов на иммунные клетки формирующихся органов. Однако, как показали наши предыдущие исследования, пестициды вызывают в организме матери и потомства существенные изменения гормонального гомеостаза, а также выраженный окислительный стресс [7, 8]. Прежде всего, следует отметить тиреоид-разрушающее действие пестицидов, приводящее к гипотиреозу у матери и потомства [9, 10]. Тиреоидные гормоны играют важную роль в регуляции процессов пролиферации и апоптоза клеток [4, 13]. Снижение уровня гормонов щитовидной железы в сочетании с накоплением свободных радикалов, образующихся при окислительном стрессе, ингибируют пролиферацию клеток и одновременно стимулируют процесс их гибели – апоптоз [11, 12]. Этот дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза лимфоидных клеток в периферических органах иммунной системы и является основным механизмом, приводящим к замедлению формирования структурно-функциональных зон МЛУ и Сел. Более выраженное замедление темпов формирования Т-зависимых зон органов по сравнению с их В-зависимыми зонами, на наш взгляд, объясняется нарушениями гормон-продуцирующей и Т-лимфопоэтической функций тимуса. В основе этих нарушений также ведущую роль играют гипотиреоз и окислительный стресс, приводящие к дисбалансу между процессами пролиферации и апоптоза [12].

Выводы:

1. Воздействие пестицидов через организм матери приводит к замедлению постнатального роста лимфоидной ткани мезентериальных лимфатических узлов и селезенки, а также формирования их структурно-функциональных зон.
2. В основе механизма нарушений постнатального иммуногенеза лежат гипотиреоз и окислительный стресс, которые приводят к подавлению пролиферации клеток при одновременной стимуляции их гибели – апоптоза.
3. Нарушения постнатального иммуногенеза при иммунотоксическом воздействии пестицидов через организм матери могут быть основной причиной вторичных иммунных дефицитов у новорожденных и грудных детей, что обуславливает

необходимость проведения целенаправленной фармакологической коррекции.

Литература:

1. Corsini E, Sokooti M, Galli CL, Morettoc A, Colosio C. Pesticide induced immunotoxicity in humans: A comprehensive review of the existing evidence//Toxicology. – 2013. - Vol. 307. – pp.123–135.
2. Dhoubi I, Jallouli M, Annabi A, Marzouki S, et al. From immunotoxicity to carcinogenicity: the effects of carbamate pesticides on the immune system. //Environ Sci Pollut Res Int. – 2016. – Vol.23. – pp. 9448-9458.
3. Fukuyama, T., Kosaka, T., Tajima, Y., Ueda, H., et al. Prior exposure to organophosphorus and organochlorine pesticides increases the allergic potential of environmental chemical allergens in a local lymph node assay. //Toxicol. Lett. – 2010. – Vol. 199. – pp. 347-356.
4. Lin HY, Glinsky GV, Mousa SA, Davis PJ. Thyroid hormone and anti-apoptosis in tumor cells. //Oncotarget. - 2015. -Vol.17. - pp. 14735-14743.
5. Mokarizadeh A, Faryabi MR, Rezvanfar MA, Abdollahi M. A comprehensive review of pesticides and the immune dysregulation: mechanisms, evidence and consequences. //Toxicol Mech Methods. - 2015. Vol.25. – pp.258-278.
6. Skolarczyk J, Pekar J, Nieradko-Iwanicka B. Immune disorders induced by exposure to pyrethroid insecticides. //Postepy Hig Med Dosw. - 2017. – Vol.8. – pp. 446-453.
7. Tukhtaev K. R., Tulemetov S. K., Zokirova N. B., Tukhtaev N. K. Effect of long term exposure low doses of lambda-cyhalothrin on the level of lipid peroxidation and antioxidant enzymes of the pregnant rats and their offspring. //Medical and Health Science Journal. – 2012. - Vol. 13. - pp. 93-98. www.pradec.en
8. Tukhtaev K. R., Tulemetov S. K., Zokirova N. B., Tukhtaev N. K. et al. Prolonged exposure of low doses of Fipronil causes oxidative stress in pregnant rats and their offspring. // The Internet Journal of Toxicology. – 2013. – Vol. 10. - N. 1. www.ispub.com /IJTO/10/1/14550.
9. Tukhtaev K. R., Zokirova N. B., Tulemetov S. K., Tukhtaev N. K. Effect of prolonged exposure of low doses of lamda-cyhalothrin on the thyroid function of the pregnant rats and their offspring //Medical and Health Science Journal – 2012. - Vol. 13. - pp. 86-92. www.pradec.en
10. Tukhtaev K. R., Zokirova N. B., Tulemetov S. K., Tukhtaev N. K. Effect of prolonged exposure low doses of fipronil on thyroid function of pregnant rats and their offspring. // The Internet Journal of Toxicology. – 2013. – Vol. 10. - N. 1. www.ispub.com /IJTO/10/1/14549.

11. Tukhtaev N. K., Zokirova N. B. The influence of in utero and early postnatal exposure to pesticides on the process of cells apoptosis and proliferation in immune and endocrine organs of the offspring //European Science Review –Austria, Vienna, 2017. – №3-4, – pp. 57-58.

12. Tukhtaev N. K., Zokirova N. B., Tulemetov S. K., Tukhtaev K.R. The mechanisms of the toxic effect of intrauterine and early postnatal exposure to pesticides on the development of the immune system of offspring//European Science Review –Austria, Vienna, 2018. – №3-4, – pp. 196-199.

13. Oripov F. S. Morphology of neuroendocrine-immune system of jejunum in early postnatal ontogenesis //European science review. – 2017. – №. 1-2. – С. 95-98.

ПОСТНАТАЛЬНОЕ СТАНОВЛЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПОТОМСТВА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ ЧЕРЕЗ ОРГАНИЗМ МАТЕРИ

Н.К. ТУХТАЕВ

Ташкентская медицинская академия,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

Цель работы – выявление структурно-функциональных особенностей постнатального роста и становления периферических органов иммунной системы потомства, полученного в условиях воздействия пестицидов через организм матери. Эксперименты проведены на белых взрослых самцах крыс, которые соответственно получали пестициды ламбда-цигалотрин или фипронил в период беременности и лактации. Потомство от экспериментальных и контрольных животных изучался на 3, 7, 14, 21 и 30 дни после рождения с использованием методов морфологии, электронной микроскопии, иммуногистохимии и биохимии. Выявлено, что токсический эффект воздействия пестицидов во время беременности и лактации проявляется в виде замедления роста и формирования периферических иммунных органов потомства – лимфатических узлов и селезенки. В механизме токсического действия пестицидов на периферическую иммунную систему, ведущую роль играет дисбаланс между пролиферацией и апоптозом клеток, вызванный как прямым токсическим действием препаратов, так развивающимся гипотиреозом и окислительным стрессом у матери и потомства. Это обуславливает необходимость раннего выявления гипотиреоза и окислительного стресса у беременных женщин и новорожденных, с последующей их фармакологической коррекцией.

Ключевые слова: пестициды, иммунотоксичность, лимфатические узлы, селезенка, апоптоз и пролиферация клеток.