

Шарафутдинова Л.А.

Токсическое влияние рутильной формы диоксида титана на морфологические характеристики органов иммунной системы

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, г. Уфа, Российская Федерация

Цель. Изучение влияния рутильной формы диоксида титана при её пероральном введении на морфофункциональное состояние органов иммунной системы крыс.

Материал и методы. В данной работе с использованием классических морфологических подходов и специфичных маркеров: пролиферации – Ki-67, PCNA, апоптоза – белка p53 и макрофагов – CD68, позволяющих адекватно идентифицировать не только сами клетки, но и их функциональное состояние, проведено исследование селезёнки и тимуса крыс после перорального введения (10 мг/кг массы тела животного, 28 дней) нанодисперсной формы TiO₂ (рутильная форма, 40–60 нм), полученной разведением порошка TiO₂ в дистиллированной воде. Агрегацию наночастиц предотвращали обработкой суспензии нанодисперсного TiO₂ в ультразвуковой ванне. Крысам контрольной группы перорально вводили дистиллированную воду в том же объёме.

Результаты. При пероральном введении рутильной формы нанодисперсного TiO₂ наблюдается умеренная акцидентальная инволюция тимуса, редукция белой пульпы селезёнки, обусловленная снижением пролиферативного потенциала и усилением апоптоза.

Обнаруженные морфофункциональные изменения лимфоидных органов можно трактовать с позиции индуцированного вторичного иммунодефицита, развивающегося на фоне воздействия НЧ TiO₂ рутильной модификации.

Ограничения исследования. При исследовании влияния диоксида титана (рутил, 40–60 нм, 10 мг/кг массы тела животного) на морфологические характеристики органов иммунной защиты объём выборки составил 12 крыс линии Вистар (Wistar), максимальная длительность воздействия – 28 дней.

Заключение. Обнаруженные морфофункциональные изменения лимфоидных органов можно трактовать с позиции индуцированного вторичного иммунодефицита, развивающегося на фоне воздействия НЧ TiO₂ рутильной модификации.

Ключевые слова: наночастицы диоксида титана; иммунная система; Ki-67; CD68; p53

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено Локальным Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук (протокол № 2 от 25.04.2016).

Для цитирования: Шарафутдинова Л.А. Токсическое влияние рутильной формы диоксида титана на морфологические характеристики органов иммунной системы. *Токсикологический вестник.* 2022; 30(2): 115-121. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2021-30-2-115-121>

Для корреспонденции: Шарафутдинова Люция Ахтямовна, доктор биологических наук, профессор кафедры гистологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, Российская Федерация. E-mail: sharaflya@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Sharafutdinova L.A.

Toxic effect of the titanium dioxide rutile form on the morphological characteristics of the immune system organs

Federal state budgetary educational institution of higher education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 450008, Ufa, Russian Federation

The aim. To study the effect of the rutile form of titanium dioxide upon its oral administration on the morphological and functional state of the organs of the immune system of rats.

Materials and methods. In this work, using classical morphological approaches and specific markers: proliferation – Ki-67, PCNA, apoptosis – protein p53 and macrophages – CD68, which make it possible to adequately identify not only the cells themselves, but also their functional state, a study of the spleen and thymus of rats after oral administration (10 mg/kg animal body weight, 28 days) of a nanodispersed form of TiO₂ (rutile form, 40–60 nm) obtained by diluting TiO₂ powder in distilled water was carried out. Aggregation of nanoparticles was prevented by treatment of a suspension of nanodispersed TiO₂ in an ultrasonic bath. Rats of the control group were orally administered with distilled water in the same volume.

Results. With oral administration of the rutile form of nanodispersed TiO₂, a moderate accidental involution of the thymus is observed, a reduction in the white pulp of the spleen, due to a decrease in the proliferative potential and an increase in apoptosis.

The revealed morphofunctional changes in lymphoid organs can be interpreted from the standpoint of induced secondary immunodeficiency that develops against the background of exposure to rutile TiO₂ NPs.

Limitations. When studying the effect of titanium dioxide (rutile, 40–60 nm, 10 mg/kg of animal body weight) on the morphological characteristics of the immune defense organs, the sample size was 12 Wistar rats, the maximum duration of exposure was 28 days.

Conclusion. The detected morphofunctional changes in the lymphoid organs can be interpreted from the position of induced secondary immunodeficiency, developing against the background of exposure to NPS TiO₂ of the rutile modification.

Keywords: titanium dioxide nanoparticles; immune system; Ki-67; CD68; p53

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 2 dated 04/25/2016).

For citation: Sharafutdinova L.A. Toxic effect of the titanium dioxide rutile form on the morphological characteristics of the immune system organs. *Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(2): 115-121. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2021-30-2-115-121> (in Russian)

For correspondence: Lucia A. Sharafutdinova, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Histology of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 450008, Ufa, Russian Federation. E-mail: sharafla@yandex.ru

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received: October 10, 2022 / Accepted: March 21, 2022 / Published: April 30, 2022

Введение

Среди применяемых в настоящее время наноматериалов наиболее широко используются НЧ диоксида титана (TiO₂). Они имеют ряд потребительских достоинств, связанных с хорошей фотокаталитической активностью, высокой химической и термической стабильностью и относительно

но невысокой стоимостью. Традиционно НЧ TiO₂ рассматривались как плохо растворимые, химически инертные частицы, обладающие низкой токсичностью, они даже использовались в качестве отрицательного контроля при сравнении соединений в ряде токсикологических исследований. Однако быстрый рост числа публикаций о негативном воздействии НЧ TiO₂ на различные орга-

ны и ткани свидетельствует о высоком интересе исследователей к их биологической безопасности. Неблагоприятное влияние НЧ TiO_2 на клетки и ткани человека возможно как в производственных условиях, когда человек не имеет возможности избежать такого контакта, так и в результате непреднамеренного употребления, связанного с их включением в состав продовольственных, промышленных и фармакологических товаров [1–3]. Следует подчеркнуть, что несмотря на то, что экологи и токсикологи рассматривают НЧ как новые потенциально опасные для биологических структур материалы, исследования по безопасности НЧ TiO_2 существенно отстают от масштабов их использования. Так, Британская неправительственная организация Soil Association, занимающаяся сертификацией органических продуктов, отказалась сертифицировать продукты, содержащие искусственно созданные НЧ с размером менее 125 нм, считая их потенциально опасными для здоровья. В Европе, к примеру во Франции, два министерства – экологии и экономики – подписали совместное постановление о том, что с 1 января 2020 г. в этой стране вводится официальный запрет на использование пищевой добавки E171 (TiO_2) при производстве продуктов питания. В России использование E171, в составе которой до 36% частиц имеют размер менее чем 100 нм, никак не регламентировано санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами по использованию пищевых добавок. Таким образом, максимальная концентрация TiO_2 устанавливается технологическими инструкциями, то есть самим производителем.

В качестве определяющего фактора неблагоприятных последствий воздействия НЧ TiO_2 в литературе выделяют размер и кристаллическую фазу. Две аллотропные формы НЧ – анатаз и рутил – имеют разные поверхностные свойства и реакционную способность. В зависимости от кристаллической структуры токсические свойства НЧ TiO_2 могут варьировать. На сегодняшний день в литературе существует противоречивая информация относительно негативных эффектов разных кристаллических форм НЧ TiO_2 . Показано, что анатазная структура НЧ TiO_2 в 100 раз более токсична, чем его рутильная форма [4]. Обе фазы – анатаз и рутил – широко используются при производстве солнцезащитных кремов, красок, пластмасс, бумаги и др. Однако последняя, ввиду более высокой поглощающей способности, твердости и химической стойкости, используется гораздо чаще. Вместе с тем в последние годы появились данные о сходных по силе и направленности эффектах этих форм НЧ TiO_2 [5], в связи с

чем, возникает необходимость изучения последствий воздействия НЧ TiO_2 рутильной модификации на клетки и ткани организма. Кроме того, в большинстве работ авторы не всегда уточняют кристаллическую фазу НЧ, что затрудняет интерпретацию данных и указывает на дефицит информации относительно неблагоприятных эффектов различных форм НЧ TiO_2 .

Иммунная система наиболее чувствительна к любым неблагоприятным воздействиям среды [6]. Вместе с тем данные о морфофункциональных изменениях лимфоидных органов при воздействии НЧ TiO_2 носят фрагментарный характер.

Цель исследования – охарактеризовать морфофункциональные изменения органов иммунной системы при воздействии рутильной формы нанодисперсного диоксида титана в экспериментальных условиях.

Материал и методы

Исследование проведено на крысах линии Вистар обоего пола. Животных содержали в стандартных условиях вивария на сбалансированном пищевом рационе при свободном доступе к воде и пище. Животные были разделены на группы (контроль, опыт), каждая из которых включала 6 особей. При работе с экспериментальными животными руководствовались Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в других научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.). Исследование одобрено Локальным Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук (протокол № 2 от 25.04.2016). В работе использовали нанодисперсный TiO_2 рутильной модификации производства ЗАО «Промхимпермь», г. Пермь (рутильная форма, массовая доля TiO_2 не менее 99,9%). Суспензию TiO_2 получали разведением нанопорошка TiO_2 в дистиллированной воде. Агрегацию НЧ предотвращали обработкой суспензии НЧ TiO_2 в ультразвуковой ванне. Распределение НЧ TiO_2 по размерам определяли на анализаторе размеров частиц Shimadzu SALD-7101 (Shimadzu, Япония) методом лазерной дифракции (УФ-лазер) (Shimadzu, Япония): спектральное разрешение – 1 нм, диапазон от 10 нм до 300 мкм, длина волны излучения 375 нм). Средний размер НЧ TiO_2 составил 40–60 нм.

Исследование влияния НЧ TiO_2 на морфофункциональные показатели лимфоидных органов проводили после перорального введения

крысам опытной группы изучаемого соединения (10 мг/кг массы тела животного, ежедневно в течение 28 дней). Крысам контрольной группы в аналогичных условиях вводили дистиллированную воду в том же объёме. Животных выводили из эксперимента через 14, 30 дней передозировкой диэтилового эфира.

Кусочки тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 5–6 мкм (микротом LEICA 4RM 2145, Германия), окрашивали гематоксилином-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Исследование гистологических препаратов осуществляли с помощью микроскопов Leica DMD 1-08 (Германия) и AxioImager Z1, оснащенного фотонасадкой ProgRes C3 и программой анализа изображений AxioVision (C.Zeiss, Германия). Морфометрические исследования органов осуществляли на светооптическом уровне. В ткани тимуса определяли относительную площадь (%), занимаемую корковым и мозговым веществом, абсолютное число клеток на площади 100 мкм². В белой пульпе селезёнки определяли долю первичных и вторичных лимфоидных узелков, абсолютное число клеток на единицу площади (100 мкм²), относительную площадь отдельных структурно-функциональных зон и вторичных лимфоидных узелков, их площади, абсолютное число клеток на 100 мкм².

Иммуногистохимические исследования осуществляли на парафиновых срезах толщиной 6–8 мкм. Окраску проводили на автоматизированном стайнере для иммуногистохимии и гибридации *in situ* Leica Microsystems Bond™ (Германия) с применением первичных поликлональных антител (PCNA – ядерный антиген пролиферирующих клеток, PC-10; 1:300; Santa Cruz Biotechnology, США; p53 – ядерный маркер апоптоза, Fl-393; 1:300; Santa Cruz Biotechnology, USA; Ki-67 – маркер пролиферирующих клеток, 1:75; DAKO; MKI67; 1:300; Novus Biological, США; CD 68 – маркер макрофагов, ED-1; 1:300; Santa Cruz Biotechnology, США). Использовали поликлональную непрямую стрептавидин-биотиную систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первичных антител. Результаты иммуногистохимического окрашивания препаратов изученных тканей оценивали визуально под световым микроскопом Leica. Для идентификации клеток использовали морфологические критерии. Положительную реакцию оценивали по коричневому окрашиванию

ядра (Ki-67), цитоплазмы (CD68), ядра и цитоплазмы (p-53). Количество клеток, экспрессирующих изучаемые маркеры, выражали в виде среднего числа Ki-67-, p53- и CD68-иммунопозитивных клеток, подсчёт которых производили в 20 полях зрения каждого образца при увеличении ×400.

Статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ Statistica V.7.0 (StatSoft Inc., США). Вид распределения признаков в группах оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводили с помощью параметрических методов (*t*-критерий Стьюдента), в противном случае – непараметрического критерия (*U*-критерий Манна-Уитни для парных сравнений). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При морфологическом исследовании в тимусе крыс опытной группы определялась умеренная акцидентальная инволюция тимуса, характеризующаяся опустошением и сужением коркового вещества (рис. 1). Морфометрический анализ тимуса опытной группы выявил уменьшение площади коркового вещества (рис. 2), при этом в этой зоне тимуса отмечалось значительное уменьшение абсолютного числа лимфоцитов на единицу площади (рис. 3). Указанные изменения обусловлены снижением их пролиферативного потенциала, что подтверждено результатами иммуногистохимического исследования, которое показало уменьшение количества Ki-67+ клеток в корковом веществе долек тимуса. Одновременно с этим в этой зоне у животных опытной группы значительно увеличивалось количество клеток, экспрессирующих маркер апоптоза — p53, тогда как в мозговом веществе уровень экспрессии белка p53 не изменялся. В тимусе животных опытной группы при иммуногистохимическом окрашивании макрофагов определялось увеличение среднего числа CD68+ клеток в корковом веществе в 2,6 раза (см. рис. 1, *д*, *е*), а в мозговом — в 1,4 раза, что, возможно, связано с увеличением количества мигрирующих моноцитов в тимусе.

Обнаруженное нами уменьшение площади коркового вещества тимуса при воздействии НЧ TiO₂ может свидетельствовать о снижении его функциональных возможностей и является стереотипным ответом на различные антигенные и стрессорные воздействия [7, 8]. Уменьшение числа лимфоцитов в корковом веществе тимуса в конечном итоге может привести к сокращению их

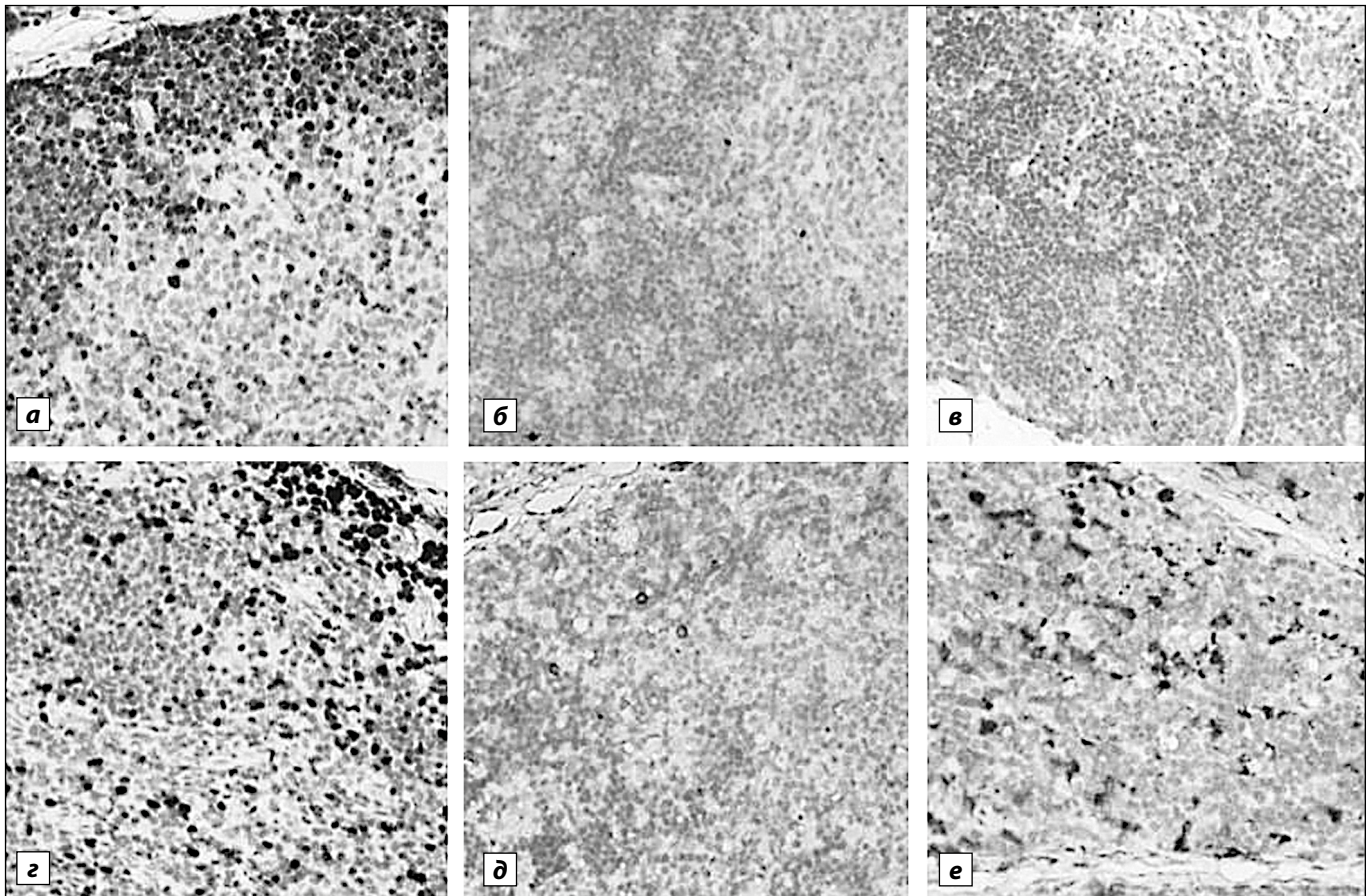


Рис. 1. Тимус крысы контрольной и опытной групп животных: а, б – иммуногистохимическое окрашивание антителами к Ki-67; в, г – к p53; д, е – к CD68. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 400$.

Fig. 1. Rat thymus of the control and experimental group of animals: а, б – immunohistochemical staining with antibodies to Ki-67; в, г – to p53; д, е – to CD68. Indirect streptavidin-biotin detection system. Hematoxylin-eosin staining. Expansion $\times 400$.

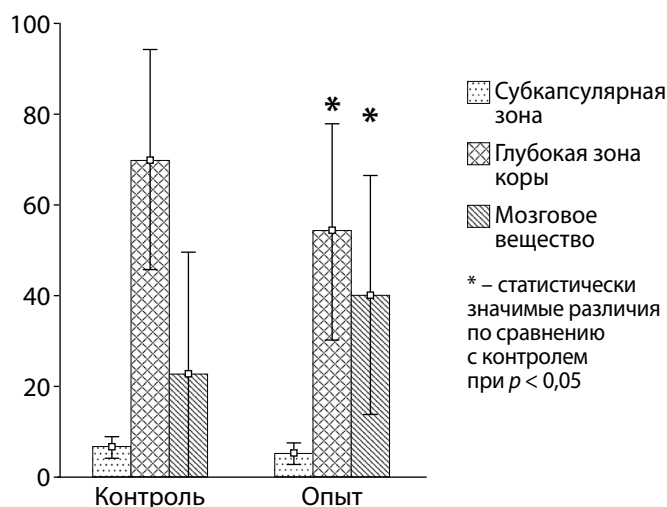


Рис. 2. Относительная площадь морфофункциональных зон тимуса животных контрольной и опытной групп.

Fig. 2. Relative area of morphofunctional zones of animals thymus of control and experimental groups.

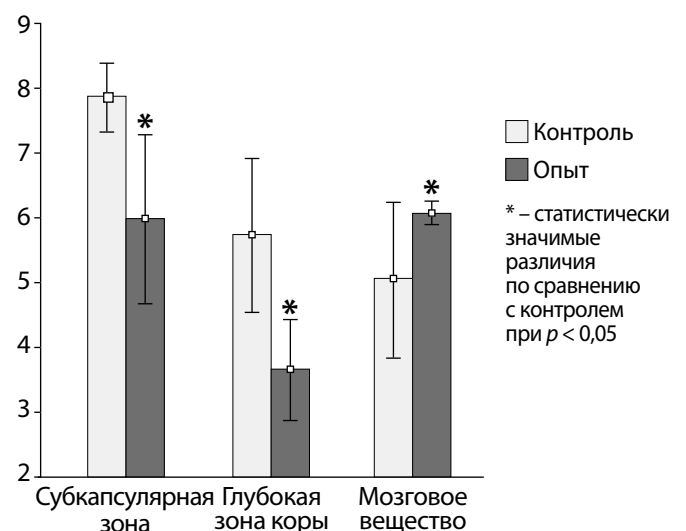


Рис. 3. Абсолютное число клеток (на 100 мм^2) в морфофункциональных зонах тимуса животных контрольной и опытной групп.

Fig. 3. The absolute number of cells (per 100 mm^2) in the morphofunctional zones of the animals thymus of the control and experimental groups.

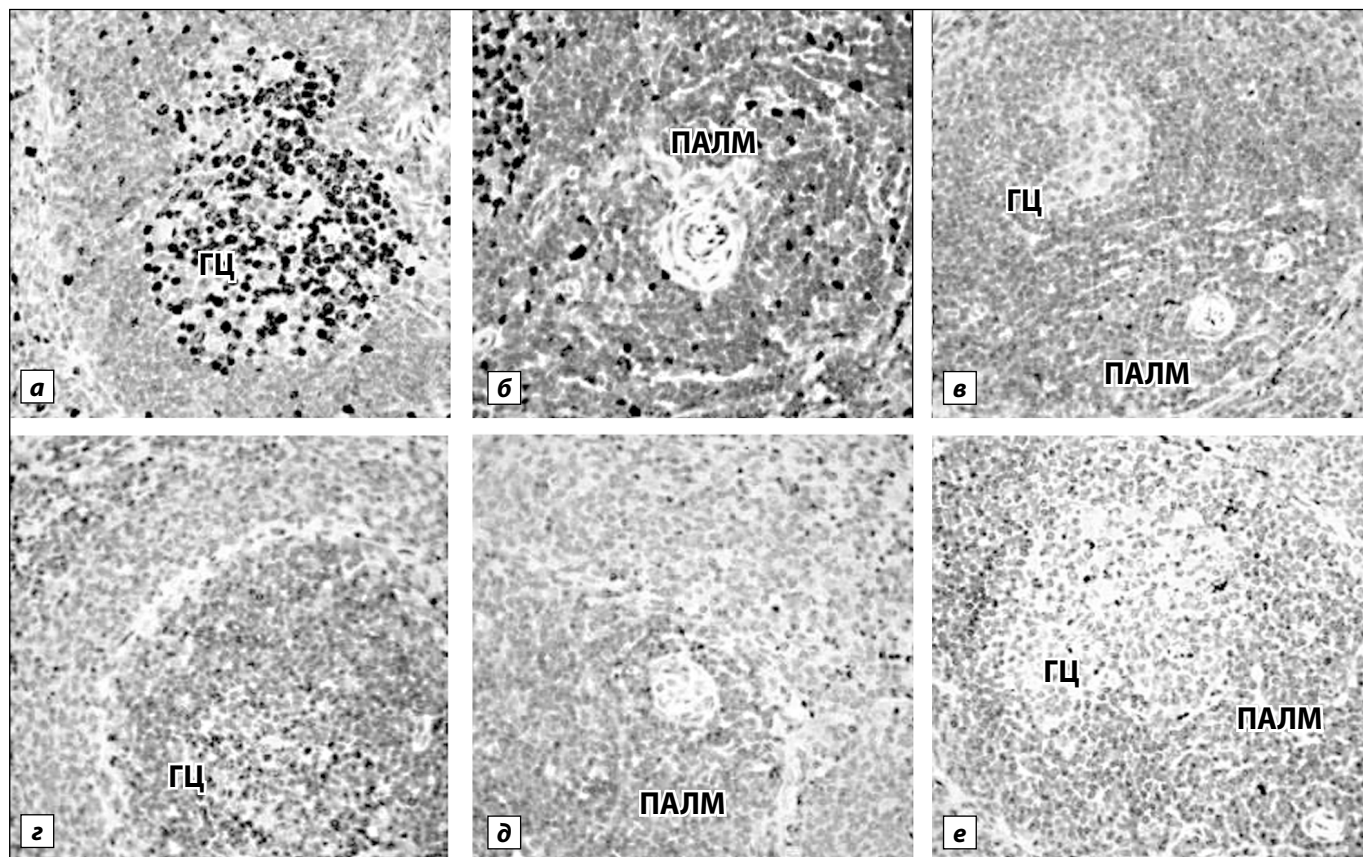


Рис. 4. Селезёнка крыс контрольной и опытной группы: *a–z* – иммуногистохимическое окрашивание антителами к Ki-67; *д, e* – к маркеру макрофагов CD68. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции.

ГЦ – герминативный центр лимфоидного узелка; ПАЛМ – периартериальная лимфоидная муфта. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 400$.

Fig. 4. Spleen of rats of the control and experimental groups: *a–z* – immunohistochemical staining with antibodies to Ki-67; *д, e* – to the macrophage marker CD68. Indirect streptavidin-biotin detection system.

ГЦ – the germinative center of the lymphoid nodule; ПАЛМ – the periarterial lymphoid coupling. Hematoxylin-eosin staining. Expansion $\times 400$.

популяции и в периферической крови, что было показано нами при исследовании соотношения разных видов лейкоцитов крови крыс на фоне перорального введения НЧ TiO_2 , результаты которого описаны ниже. Развивающаяся в тимусе акцидентальная инволюция является стереотипным реактивным процессом, который развивается при тяжёлых патологических стрессах и воспалительных заболеваниях и сопровождается снижением количества лимфоцитов за счет их активной миграции и гибели, что в сочетании с результатами анализа гематологических показателей может свидетельствовать о развитии декомпенсированного вторичного иммунодефицита [9].

Морфометрический анализ функциональных зон селезёнки крыс опытной группы показал увеличение относительной площади белой пульпы, общего количества лимфоидных узелков с возрастанием доли первичных по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы животных. Вторичные лимфоидные узелки

характеризовались опустошением герминативных центров и увеличением их относительной площади. Площадь периартериальной лимфоидной муфты в селезёнке опытной группы животных по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе увеличивалась на 16,44%, однако в них уменьшилась плотность расположения клеток на единицу площади, что может косвенно свидетельствовать об уменьшении их поступления из тимуса. При исследовании мантийной зоны лимфоидных узелков селезёнки экспериментальных животных было выявлено снижение абсолютного числа клеток на единицу площади, что, возможно, связано с угнетением пролиферации лимфоцитов.

Проведённое нами иммуногистохимическое исследование активности пролиферативных процессов (рис. 4, *a–z*) показало снижение PCNA⁺ клеток во всех структурно-функциональных зонах белой пульпы селезёнки после воздействия НЧ TiO_2 (см. рис. 4) с одновременным увеличени-

ем содержания клеток, в которых выявлялся маркер апоптоза p53. При иммуногистохимическом определении CD68⁺ макрофагов было обнаружено увеличение их числа в красной пульпе селезенки крыс опытной группы (см. рис. 4, е).

Таким образом, при пероральном введении НЧ TiO₂ в селезенке крыс наблюдается редукция белой пульпы с уменьшением абсолютного количества клеток и плотности их расположения, обусловленная снижением пролиферативного потенциала клеток и повышением активности апоптоза, гиперпластическая реакция с расширением герминативных центров лимфоидных узелков (атрофия В-зон), увеличением числа макрофагов в красной пульпе.

Обсуждение

Обобщая результаты исследования морфофункциональных изменений лимфоидных органов, можно заключить, что пероральное введение НЧ TiO₂ рутильной модификации (40–60 нм, 10 мг/кг массы тела животного, $n = 12$, 28 дней) приводит к выраженным морфофункциональным изменениям лимфоидных органов (тимуса

и селезенки), которые сопровождаются нарушением процессов пролиферации, повышением интенсивности апоптоза клеток. В тимусе наблюдается морфологическая картина акцидентальной инволюции, приводящей к гипотрофии органа, в селезенке обнаружена редукция белой пульпы с опустошением Т- и В-зависимых зон. Указанные изменения можно трактовать с позиции индуцированного вторичного иммунодефицита, который развивается на фоне воздействия НЧ [10, 11].

Заключение

Полученные данные о влиянии длительного воздействия рутильной формы нанодисперсного TiO₂ в концентрации, эквивалентной среднесуточному потреблению человеком на иммунную систему, целесообразно использовать для установления безопасных уровней его содержания в продовольственных товарах, лекарственных препаратах, средствах гигиены и так далее, так как их использование никак не регламентировано санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами, а концентрация устанавливается технологическими инструкциями, то есть самим производителем.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 4, 5 см. в References)

- Хотимченко С.А., Бессонов В.В., Багрянцева О.В., Гмошинский И.В. Безопасность пищевой продукции: новые проблемы и пути решений. *Медицина труда и экология человека*. 2015; 4: 7–14.
- Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Хотимченко С.А. Наноматериалы в пищевой продукции и ее упаковке: сравнительный анализ рисков и преимуществ. *Анализ риска здоровью*. 2018; 4: 134–42.
- Шарафутдинова Л.А., Замула Ю.С., Хисматуллина З.Р., Даминов М.Р., Валиуллин В.В. Структурные и биомеханические характеристики нейтрофилов крови на фоне воздействия наночастиц диоксида титана (исследование с помощью атомно-силовой микроскопии). *Морфология*. 2018; 154(4): 40–5.
- Бгатовая Н.П., Макарова О.П., Пожидаева А.А., Бородин Ю.И., Рачковская Л.Н., Коненков В.И. Влияние наноразмерных частиц лития на локальные и системные структурно-функциональные преобразования в организме при опухолевом росте. *Успехи наук о жизни*. 2014; 9: 17–34.
- Зайратьянц О.В., Бершанская А.М. Строение и развитие вилочковой железы. В кн.: Харченко В.Г., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Галил-Оглы Г.А., Зайратьянц О.В. *Болезни вилочковой железы*. М.: «Триада-Х». 1998: 6–46.
- Косырева А.М., Макарова О.В., Осмоловская Е.Ю. Возрастные особенности и половые различия морфофункциональных изменений тимуса у крыс вистар при системном воспалительном ответе. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2016; 1(17): 18–26.
- Макарова О.В., Постовалова 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.
- Хайтов Р.М., Пинегин В.В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение. *Фарматека*. 2004; 7: 10–5.
- Постовалова Е.А. Морфофункциональные изменения иммунной системы при экспериментальном язвенном колите. Автореферат дисс. М. 2018.

REFERENCES

- Khotimchenko S.A., Bessonov V.V., Bagryantseva O.V., Gmoshinsky I.V. Food safety: new problems and solutions. *Medicina truda i ekologiya cheloveka*. 2015; 4: 7–14. (in Russian)
- Gmoshinsky I.V., Shipelin V.A., Khotimchenko S.A. Nanomaterials in food products and their packaging: a comparative analysis of risks and benefits. *Analiz riska zdorov'yu*. 2018; 4: 134–42. (in Russian)
- Sharafutdinova L.A., Zamula Y.S., Hismatullina Z.R., Daminov M.R., Valiullin V.V. Structural and biomechanical characteristics of blood neutrophils against the background of exposure to titanium dioxide nanoparticles (study using atomic force microscopy). *Morfologiya*. 2018; 154(4): 40–5. (in Russian)
- Smith M.A., Michael R., Aravindan R.G. Anatase titanium dioxide nanoparticles in mice: evidence for induced structural and functional sperm defects after short-, but not long-, term exposure. *Asian J. Androl*. 2014; 17(2): 261–8.
- Xu Y., Hadjiaryrou M., Rafailovich M., Mironava T. Cell-based cytotoxicity assays for engineered nanomaterials safety screening: exposure of adipose derived stromal cells to titanium dioxide nanoparticles. *J. Nanobiotechnology*. 2017; 15(1): 50.
- Bgatova N.P., Makarova O.P., Pozhidaeva A.A., Borodin Yu.I., Rachkovskaya L.N., Kononkov V.I. Influence of nanoscale lithium particles on local and systemic structural and functional transformations in the body during tumor growth. *Uspekhi nauk o zhizni*. 2014; 9: 17–34. (in Russian)
- Zairatyants O.V., Bershchanskaya A.M. Structure and development of the thymus gland. In the book. Kharchenko V.G., Sarkisov D.S., Vetshev P.S., Galil-Ogly G.A., Zairatyants O.V. *Diseases of the thymus gland [Bolezni vilochkovoj zhelezy]*. Moscow: «Triada-H»; 1998: 6–46. (in Russian)
- Kosyreva A.M., Makarova O.V., Osmolovskaya E.Y. Age-related features and sex differences of morphofunctional changes of the thymus in wistar rats with systemic inflammatory response. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2016; 1(17): 18–26. (in Russian)
- Makarova O.V., Postovalova E.A. Morphological changes in the thymus, the composition of its cells and subpopulations of peripheral blood lymphocytes in experimental acute ulcerative colitis. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2017; 163(5): 641–6. (in Russian)
- Khaitov R.M., Pinegin V.V. Immunomodulators: classification, pharmacological action, clinical application. *Farmateka*. 2004; 7: 10–5. (in Russian)
- Postovalova E.A. Morphofunctional changes of the immune system in experimental ulcerative colitis. Dr. med. sci. diss. Moscow: 2018. (in Russian)

ОБ АВТОРЕ:

Шарафутдинова Люция Ахтямовна (Sharafutdinova Lucia Akhtyamovna), доктор биологических наук, профессор кафедры гистологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, г. Уфа, Российская Федерация. E-mail: sharaflla@yandex.ru