

Титов Е.А., Якимова Н.Л., Новиков М.А.

## АЛЬТЕРАЦИЯ ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТА

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск

**Введение.** Свинцовая нейротоксикация является одной из самых распространённых интоксикаций тяжёлыми металлами. Свинец является глобальным антропогенным загрязнителем. Основной причиной свинцового загрязнения окружающей среды является его широкое использование в производственной деятельности человека. Свинец способен накапливаться в окружающей среде и организмах. Наиболее чувствительными к воздействию свинца на организм являются центральная нервная система, система детоксикации и выведения, система гемопоза. В данной работе представлены результаты экспериментального моделирования токсического действия ацетата свинца на организм белых крыс.

**Материал и методы.** Животные, средней массой 200 г, с водой получали ацетат свинца в дозе 70,5 мг/кг. Методами обзорной гистологии определялись структурные нарушения в ткани головного мозга и печени. Обследование проводилось в два срока: непосредственно после окончания воздействия и спустя 9 недель в отдалённом постконтактном периоде.

**Результаты.** В результате эксперимента выявлено нарушение кровообращения в сосудах, увеличение числа звездчатых макрофагов Купфера и полиядерных гепатоцитов в печени, а также снижение общего числа нейронов в ткани головного мозга, развитие в ткани головного мозга периваскулярного отёка с формированием креблюр и диapedезиса форменных элементов крови в периваскулярном пространстве. Отмечается увеличение числа актов нейронафагии. При этом число дегенеративно изменённых нейронов не отличалось от контрольных значений.

**Обсуждение.** Таким образом, воздействие свинца на организм характеризуется нарушением функций кровеносной системы, развитием выраженной макрофагальной реакции в ткани печени и гибелью нейронов коры головного мозга.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что при воздействии высоких доз ацетата свинца в ткани печени подопытных животных возникают компенсаторные процессы, сохраняющиеся в отдалённом постконтактном периоде.

Ключевые слова: ацетат свинца; головной мозг; печень; токсикология.

**Для цитирования:** Титов Е.А., Якимова Н.Л., Новиков М.А. Альтерация ткани головного мозга и печени белых крыс при свинцовой интоксикации в динамике эксперимента. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(10): 976-978. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-976-978>

**Для корреспонденции:** Титов Евгений Алексеевич, Алексеевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». E-mail: G57097@yandex.ru

Titov E.A., Yakimova N.L., Novikov M.A.

## ALTERATION OF THE BRAIN AND LIVER TISSUE OF ALBINO RATS WITH LEAD INTOXICATION IN THE DYNAMICS OF THE EXPERIMENT

Eastern-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation

**Introduction.** Lead intoxication is one of the most common intoxications with heavy metals. Lead is a global anthropogenic pollutant. The widespread use of lead in human production activities is the main cause of lead pollution of the environment. Lead is capable of the accumulation in the environment and organisms. Central nervous system, detoxification, and excretion systems and hematopoietic system are the most sensitive to lead exposure. The results of experimental modeling of the toxic effect of lead acetate on the organism of albino rats are presented in this paper.

**Material and methods.** Animals with an average mass of 200 g received lead acetate in a dose of 70.5 mg/kg with water. Structural disorders in the brain and liver tissues were determined by methods of review histology. The examination was carried out in two terms - immediately after the end of the exposure and after 9 weeks in a remote post-contact period.

**Results.** The disorder of blood circulation in blood vessels, an increase in the number of stellate macrophages in the Kupffer cells and polynuclear hepatocytes in the liver, and a decrease in the total number of neurons in the brain tissue, development of perivascular edema in the brain tissue and diapedesis of formed blood elements in the perivascular space were revealed as a result of an experiment. There is an increase in the number of neuronophagy acts. In this case, the number of degenerately altered neurons did not differ from the control values.

**Discussion.** Thus, the effect of lead on the body is characterized by a violation of the functions of the circulatory system, the development of a pronounced macrophage response in the liver tissue and death of neurons in the cerebral cortex.

**Conclusion.** The obtained data indicate compensatory processes in the liver tissue of experimental animals to arise under the influence of high doses of lead acetate and persist in a remote post-contact period.

Key words: lead acetate; brain; liver; toxicology.

**For citation:** Titov E.A., Yakimova N.L., Novikov M.A. Alteration of the brain and liver tissue of albino rats with lead intoxication in the dynamics of the experiment. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)* 2018; 97(10): 976-978. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-976-978>

**For correspondence:** Evgeny A. Titov, MD, PhD, senior researcher of the Laboratory of biomodeling and translational medicine of the Eastern-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: G57097@yandex.ru

**Information about authors:** Titov E.A., <http://orcid.org/0000-0002-0665-8060>; Yakimova N.L., <http://orcid.org/0000-0002-9686-3841>; Novikov M.A., <http://orcid.org/0000-0002-6100-6292>.

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

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship. The work was carried out according to the plan of research in the framework of the state task.

Received: 12 July 2018

Accepted: 18 October 2018

## Введение

Свинцовая интоксикация, наряду с ртутной, являются наиболее распространёнными в мире видами токсического поражения тяжёлыми металлами [1, 2]. Основное поступление свинца в окружающую среду является результатом производственной деятельности человека, а также использования свинца в производстве красок и в качестве присадок для бензина [3, 4] и косметики [5]. При этом свинец способен накапливаться в окружающей среде и живых организмах [6, 7]. Это создаёт опасность для различных объектов биоценозов окружающей среды и способствует возникновению экологически обусловленного воздействия [8–14]. В связи с этим проблема свинцовой интоксикации особенно актуальна для развитых и активно развивающихся промышленных стран, а также для медицины труда [1, 15]. При поступлении свинца в организм наиболее чувствительными к его действию оказываются нервная, выделительная системы и система гемопоза [16–19]. У пострадавших развивается свинцовая интоксикация, которая характеризуется потерей слуха [20], нарушением функциональной активности нервной системы [16], изменением функционального состояния почек [21, 22] и метаболическими нарушениями [23, 24]. Также при воздействии свинца происходит поражение репродуктивной системы [25]. При пренатальном воздействии свинца отмечается задержка развития нервной системы [26]. В связи с этим целью данной работы является выявление структурных изменений ткани центральной нервной системы и печени при воздействии высоких доз ацетата свинца, в том числе и в отдалённом постконтактном периоде.

## Материал и методы

Экспериментальные исследования проведены на 40 беспородных белых крысах-самцах. Животные содержались в специальном помещении с 12-часовым светлым/тёмным циклом, регулируемой температурой ( $22 \pm 3^\circ\text{C}$ ) и влажностью, со свободным доступом к чистой водопроводной воде и пище, включающей в себя все необходимые витамины и микроэлементы. Все исследования на животных были проведены в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986), а также «Правил лабораторной практики» (приказ Минздрава от 23 августа 2010 г. № 708н).

В эксперименте было использовано 4 группы животных (2 опытных и 2 контрольных) по 10 особей в каждой. Средняя масса животных составляла 200 г. Опытные животные в течение 30 дней перорально (с питьевой водой) получали ацетат свинца в дозе 70,5 мг/кг массы тела. Исследование проводилось в два этапа – непосредственно после окончания заправки и спустя 2 месяца после окончания экспозиции. По окончании эксперимента животные были декапитуированы под лёгким эфирным наркозом. У них извлекались головной мозг и печень. Органы фиксировались в 10%-ном нейтральном формалине. По окончании фиксации органы проводились по спиртам восходящей концентрации и заливались в гомогенизированную парафиновую среду для гистологических исследований. Затем на санном микротоме MC-2 (Россия) изготавливались парафиновые срезы толщиной 3–5 микрон. Полученные срезы переносились на обычные предметные стекла, обработанные адгезивом, и окрашивались гематоксилином и эозином по общепринятой методике [27]. Все использованные реактивы производства фирмы BioVitrum (Россия). Далее в полученных препаратах головного мозга подсчитывали общее число нейронов, число клеток астроглии, число актов нейронофагии и число дегенеративно изменённых нейронов на единицу площади ( $0,2 \text{ мм}^2$ ). Дегенеративно изменёнными считались тёмноокрашенные нейроны без чёткого разделения ядра и цитоплазмы. В препаратах печени подсчитывалось число макрофагов Купфера в синусоидах и число полиядерных гепатоцитов (в основном встречались двухъядерные). Исследование полученных срезов осуществлялось при помощи светового микроскопа Olympus BX 51 с вводом микроизображений в компьютер при помощи камеры Olympus E-420 и пакета прикладных программ ImageScore M. Статистический анализ полученного материала выполнялся с использованием пакета прикладных программ Statistica.

## Результаты

Гистологический анализ ткани печени при воздействии ацетата свинца в первый срок обследования показал наличие выраженной белковой дистрофии гепатоцитов и их массовую гибель. Балочная структура органа также была нарушена. В сосудах печени отмечался стаз крови с развитием гиалиновых пристеночных тромбов и утолщение эндотелия. Наряду с этим отмечалось увеличение числа звездчатых макрофагов Купфера в синусоидах печени по сравнению с контрольной группой: 95,9 (64,0–198,0) и 8,4 (4,0–13,0) ( $p = 0,001$ ) соответственно. Также, по сравнению с контрольной группой, значимо увеличивалось число полиядерных гепатоцитов (в основном двухъядерных): 23,3 (15,0–36,0) и 6,7 (2,0–12,0) ( $p = 0,001$ ) соответственно (рис. 1, см. на 3-й стр. обложки).

В ткани головного мозга белых крыс при воздействии ацетата свинца в первый срок обследования отмечалось выраженное снижение общего числа нормальных нейронов в опытной группе – 174,8 (107,0–254,0)

по сравнению с контролем 206,0 (195,0–215,0) ( $p = 0,03$ ). При этом число клеток глии не имело статистически значимых отличий от контрольных показателей – 208,7 (170,0–258,0) в опытной группе и 206,6 (188,0–226,0) в контроле. Число актов нейронофагии – процесса утилизации погибших нейронов из ткани головного мозга – также было повышено ( $p = 0,01$ ) 7,7 (4,0–11,0) для опытной группы и 5,0 (1,0–6,0) для контрольной группы. В свою очередь, число дегенеративно изменённых нейронов не имело статистически значимых отличий по сравнению с контрольной группой. Число дегенеративно изменённых нейронов для опытной и контрольной группы составило 4,5 (2,0–9,0) и 5,0 (1,0–5,0) соответственно. Вместе с тем, в ткани головного мозга в первый срок обследования отмечалось расширение периваскулярных пространств с формированием кривлюр и диапедез в них эритроцитов (рис. 2, см. на 3-й стр. обложки).

В отдалённом постконтактном периоде (спустя 2 месяца после окончания экспозиции) в ткани печени белой крысы отмечалось нарастание числа звездчатых макрофагов Купфера в опытной группе по сравнению с контролем: 181,6 (126,0–222,0) и 24,4 (11,0–32,0) соответственно ( $p = 0,002$ ). Необходимо отметить, что увеличение числа макрофагов происходит по сравнению не только с контролем, но и с опытной группой первого срока обследования ( $p = 0,005$ ). Число полиядерных гепатоцитов также возрастало по сравнению с контролем: 22,8 (10,0–39,0) и 8,6 (5,0–13,0) соответственно ( $p = 0,004$ ), однако не имело статистического значимого различия с первым сроком обследования. При этом в отдалённом постконтактном периоде сохраняются застойные явления в сосудах органа, выражающиеся в стазе крови, однако утолщения эндотелия не наблюдаются. Также сохранялась белковая дистрофия гепатоцитов и их очаговая гибель (рис. 3, см. на 3-й стр. обложки).

Ткань головного мозга в отдалённом постконтактном периоде характеризовалась выраженным снижением общего числа нейронов по сравнению с контрольной группой: 174,0 (143,0–237,0) и 238,2 (190,0–330,0) соответственно ( $p = 0,03$ ). Наряду с этим число клеток астроглии было снижено по сравнению с показателями контрольной группы: 210,5 (188,0–259,0) и 268,2 (211,0–369,0) соответственно ( $p = 0,03$ ). Число актов нейронофагии не имело статистического значимого отличия от контроля: 4,6 (1,0–7,0) и 3,2 (2,0–4,0) соответственно. Число дегенеративно изменённых нейронов также не имело статистически значимых различий с контрольной группой: 2,6 (1,0–4,0) и 1,5 (0,0–3,0) соответственно. В целом патологический процесс в ткани головного мозга в отдалённом периоде интоксикации характеризовался снижением общего числа нормальных нейронов на единицу площади, других статистически значимых отличий от контроля в структуре ткани не обнаружено.

## Обсуждение

К сожалению, в современной печати встречается крайне мало публикаций, касающихся морфологической составляющей формирования патологического процесса токсического действия свинца на живой организм.

Возникновение в сосудах печени гиалиновых тромбов, вероятно, является следствием развития застойных явлений в сосудах, например, в результате снижения интенсивности кровотока. Массовая гибель гепатоцитов говорит о формировании в органе токсического гепатита. Некроз гепатоцитов является характерной патологией при воздействии ацетата свинца даже в малых дозах [28, 29].

Увеличение числа звездчатых макрофагов Купфера свидетельствует о возникновении макрофагальной активности в органе в ответ на воздействие ацетата свинца. Причём такая реакция сохраняется в отдалённом постконтактном периоде. Резкое увеличение числа полиядерных гепатоцитов также указывает на активацию компенсаторных механизмов органа. Известно, что гепатоциты принимают активное участие в регенерации органа [30]. Отсутствие отличий в числе полиядерных гепатоцитов между первым и вторым сроком говорит о сохранении компенсаторно-приспособительных реакций в отдалённом постконтактном периоде. Сохранение белковой дистрофии гепатоцитов и застойных явлений в сосудах печени свидетельствуют о продолжающейся работе компенсаторных механизмов в органе даже спустя два месяца после окончания экспозиции. Отсутствие статистически значимых различий между числом нормальных нейронов в опытных группах различных сроков обследования, а также отсутствие различий между числом дегенеративно изменённых нейронов и числа актов нейронофагии в опытной и контрольной группах второго срока обследования, вероятно, свидетельствуют о прекращении дегенеративных процессов в нейронах коры головного мозга в отдалённом постконтактном периоде.

## Заключение

Таким образом, воздействие высоких доз ацетата свинца на организм белых крыс характеризуется появлением стазов крови в сосудах исследуемых органов, развитием выраженной макрофагальной реакции и компенсаторных процессов в печени. В ткани головного мозга отмечается развитие периваскулярного отёка с выходом форменных элементов крови в периваскулярное пространство, снижение числа нормальных нейронов на единицу площади и увеличение числа актов нейронофагии.

В отдалённом постконтактном периоде сохранялись застойные явления в сосудах и отмечалась еще более выраженная макрофагальная реакция по сравнению с первым сроком обследования. При этом уровень полиядерных гепатоцитов не превышал показателей первого срока обследования. В отдалённом постконтактном периоде в ткани головного мозга снижается число актов нейрофагии.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Работа выполнялась по плану НИР в рамках государственного задания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

(пп. 1–15, 19, 20, 22, 24, 26 см. References)

16. Явербаум П.М. *Общие вопросы токсического действия свинца*. Иркутск: Иркут. гос. ун-т; 2006.
17. Купша Е.И. Морфофункциональная характеристика ядер гепатоцитов мышей при свинцовой интоксикации. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017; 11:22–26.
18. Пашкевич И.А., Успенская Ю.А., Нefeldова В.В., Егорова А.Б. Система крови и запрограммированная гибель кроветворных клеток в условиях свинцовой интоксикации. *Вестник Красноярского государственного аграрного университета*. 2002; 1:103–106.
21. Митчиев А.К. Изменение функционального состояния почек крыс в условиях хронической интоксикации ацетатом свинца. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2008; 6:32–36.
23. Якимова Н.Л., Соседова Л.М., Вокина В.А., Титов Е.А., Новиков М.А. Проявления свинцовой интоксикации на фоне гипергликемического состояния в эксперименте. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 2:54–56.
25. Шубина О.С., Дуденкова Н.А. Влияние свинцовой интоксикации на репродуктивную систему белых крыс. *В мире научных открытий*. 2015; 8:673–694.
27. Коржевский Д.Э. *Краткое изложение основ гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов*. СПб: Крофт; 2005г.
28. Чалый Г.К., Эмирсалиева Д.С., Купша Е.И., Бондаренко В.В. Гисторадиоавтография гепатоцитов белых мышей при свинцовой интоксикации. В сб.: *МОЛОДЕЖЬ, НАУКА, МЕДИЦИНА Материалы 63-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием*. 2017. 181–184.
29. Купша Е.И. Морфофункциональная характеристика ядер гепатоцитов мышей при свинцовой интоксикации. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017; 11-3:27–29.
30. Лишан К.Ф., Бешхадем М.А., Купша Е.И., Бондаренко В.В. Гисторадиоавтография гепатоцитов мышей при свинцовой интоксикации и коррекции эрбисолом. В сб.: *МОЛОДЕЖЬ, НАУКА, МЕДИЦИНА Материалы 63-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием*. 2017. 142–145.

## References

1. Han Z.X., Guo X.Y., Zhang B.M.; Liao J.G., Nie L.S. Blood lead levels of children in urban and suburban areas in China (1997–2015): Temporal and spatial variations and influencing factors. *Science of the Total Environment*. 2018; 625:1659–1666.
2. Lee M., Daniel Y.Ch., Griffith A. Error propagation in spatial modeling of public health data: a simulation approach using pediatric blood lead level data for Syracuse, New York. *Environmental Geochemistry and Health*. 2018; 2:667–681.
3. Laidlaw M.A.S., Gordon C, Ball A.S. Preliminary assessment of surface soil lead concentrations in Melbourne, Australia. *Environmental Geochemistry and Health*. 2018; 2:637–650.
4. Welton M., Rodriguez-Lainz A., Loza O., Brodine S., Fraga M. Use of lead-glazed ceramic ware and lead-based folk remedies in a rural community of Baja California, Mexico. *Global Health Promotion*. 2018; 1:6–14.
5. McMichael J. R., Stoff B. K. Surma eye cosmetic in Afghanistan: a potential source of lead toxicity in children. *European Journal of Pediatrics*. 2018; 177:265–268.
6. Chaffy S., Thakur K., Sharma A., Sharma K.K. Lead: tiny but mighty poison. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2018; 33:132–146.
7. Liu Z., Wang H., Zhang W., Yuan Z., Yuan H., Liu X et al. Lead induces Siberian tiger fibroblast apoptosis by interfering with intracellular homeostasis. *Drug and chemical toxicology*. 2018; 2:188–198.
8. Gautam G.J., Chaube R. Differential effects of heavy metals (cadmium, cobalt, lead and mercury) on oocyte maturation and ovulation of the catfish *Heteropneustes fossilis*: an *in vitro* study. *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*. 2018; 18:1205–1214.

9. Johnson-Arbor K., Vo K., Wong F., Gajek R. Unintentional and sequential lead exposure from a ceramic mug and Maca (*Lepidium meyenii*). *Journal of Medical Toxicology*. 2018; 14:152–155.
10. Tirima S., Bartrem C., Lindern I., Braun M., Lind D., Shehu M.A. et al. Food contamination as a pathway for lead exposure in children during the 2010–2013 lead poisoning epidemic in Zamfara, Nigeria. *Journal of Environmental Sciences*. 2018; 67:260–272.
11. Neuwirth L. S. Resurgent lead poisoning and renewed public attention towards environmental social justice issues: A review of current efforts and call to revitalize primary and secondary lead poisoning prevention for pregnant women, lactating mothers, and children within the U.S. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. 2018, 23:1–15.
12. Ganz K, Jenni L, Madry M, Kraemer T, Jenny H, Jenny D. Acute and Chronic Lead Exposure in Four Avian Scavenger Species in Switzerland. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 2018, 20: doi: 10.1007/s00244-018-0561-7. [Epub ahead of print]
13. Nakhaee S, Mehrpour O. Opium addiction as new source of lead poisoning: an emerging epidemic in Iran. *EXCLI Journal*. 2018; 17:513–515.
14. Matsukawa T, Yokoyama K, Vigh M, Nishioka E. Effects of Trace Environmental Chemicals on Child Health —Lead as an Example. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2018, 73(2):210–214
15. Han Zh., Guo X., Zhang B., Liao J., Nie L. Blood lead levels of children in urban and suburban areas in China (1997–2015): Temporal and spatial variations and influencing factors. *Science of the Total Environment*. 2018; 625:1659–1666.
16. Yaverbaum P.M. *General issues of toxic effect of lead*. Irkutsk; 2006.
17. Kupsha E.I. Morphofunctional characteristic of the nuclei of hepatocytes of mice with lead intoxication. *International Scientific Research Journal*, 2017; 11:22–26.
18. Pashkevich I.A., Uspenskaya Yu.A., Nefeldova V.V., Egorova A.B. Blood system and programmed death of hematopoietic cells in conditions of lead intoxication. *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2002; 1 (1):103–106.
19. Li C., Ni Z., Ye L., Chen J, Qi W., Zhou Y. Dose-response relationship between blood lead levels and hematological parameters in children from central China. *Environmental Research*. 2018; 164:501–506.
20. Liu Y., Huo X., Xu L., Wei X., Wu X., Xu X. Hearing loss in children with e-waste lead and cadmium exposure. *Science of The Total Environment*. 2018; 624:621–627.
21. Mittsiev A.K. Changes in functional state of kidneys of rats under conditions of chronic intoxication with lead acetate. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2008; 6:32–36.
22. Guo Y., Gu X., Jiang Y., Zhu W., Yao L., Liu Zh. Et al. Antagonistic effect of Laver, *Pyropia yezonensis* and *P. haitanensis*, on subchronic lead poisoning in rats. *Biological Trace Element Research*. 2018; 181:296–303.
23. Yakimova N.L., Sosedova LM, Vokina VA, Titov EA, Novikov MA Manifestations of lead intoxication against the background of a hyperglycemic state in an experiment. *Medicina truda i promyshlennaya ehkologiya*. 2017; 2:54–56.
24. Dantas de Souza I., Silveira de Andrade A., Siqueira Dalmolin R.J. Lead-interacting proteins and their implication in lead poisoning. Critical reviews in toxicology. 2018; 48:375–386.
25. Shubina O.S., Dudenkova N.A. Influence of lead intoxication on the reproductive system of white rats. *V mire nauchnyh otkrytij*. 2015; 8.2:673–694.
26. Freire C., Amaya E., Gil F., Fernández M. F., Murcia M., Llop S., Andriarena A. et al. Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project. *Science of the Total Environment*. 2018; 621:340–351.
27. Korzhevsky DE “A Brief Account of the Basics of Histological Techniques for Physicians and Laboratory Technologists-Histologists”. St. Petersburg: “Croft”; 2005.
28. Chaly G.K., Emirsalieva DS, Kupsha EI, Bondarenko V.V. Gistoradio autograph of hepatocytes of white mice with lead intoxication. In the collection: *YOUTH, SCIENCE, MEDICINE Materials of the 63rd All-Russian Interuniversity Student Scientific Conference with international participation*. Editorial Board: M.H. Kalinkin et al. 2017. 181–184.
29. Kupsha E.I. Morphofunctional characteristic of the nuclei of hepatocytes of mice with lead intoxication. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2017; 11-3:27–29.
30. Lishan K.F., Beshkhadem MA, Kupsha EI, Bondarenko V.V. Gistoradio autograph of hepatocytes of mice with lead intoxication and erbisol correction. In the collection: *YOUTH, SCIENCE, MEDICINE Materials of the 63rd All-Russian Interuniversity Student Scientific Conference with international participation*. Editorial Board: M.H. Kalinkin [and others]. 2017. 142–145.

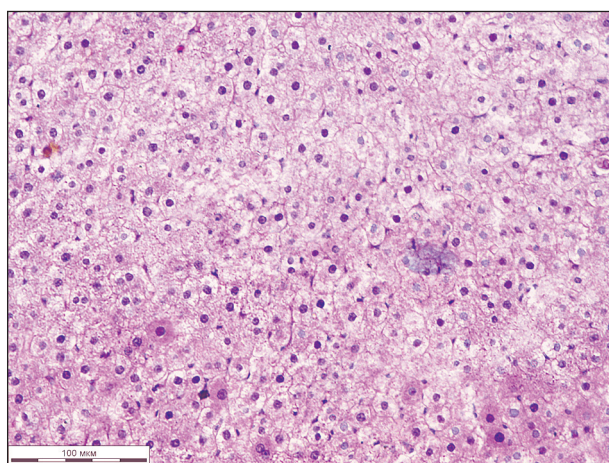


Рис. 1. Ткань печени белой крысы при воздействии ацетата свинца: 1 – ткань печени белой крысы при воздействии ацетата свинца. Гибель гепатоцитов; 2 – увеличение числа звездчатых макрофагов Купфера и числа полиядерных гепатоцитов. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 400$ .

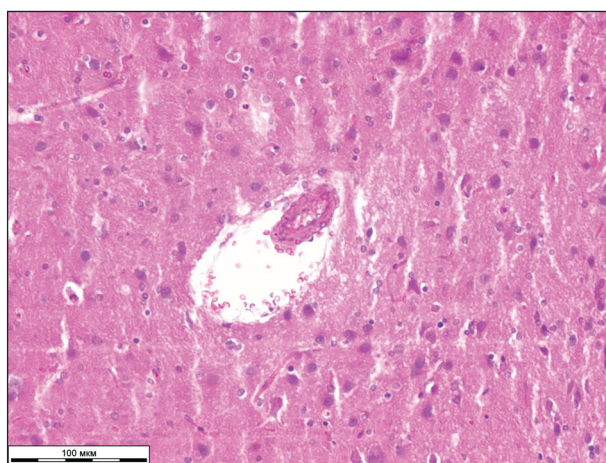


Рис. 2. Ткань головного мозга белой крысы при воздействии ацетата свинца. Формирование кривлюры. Выход эритроцитов в периваскулярное пространство. Увеличение числа актов нейронофагии. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 400$ .

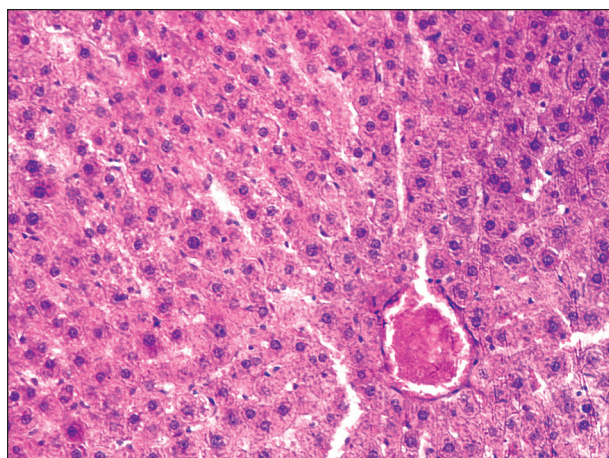


Рис. 3. Ткань печени белой крысы спустя 2 месяца после окончания экспозиции. Селективная гибель гепатоцитов. Увеличение числа звездчатых макрофагов Купфера. Увеличение числа полиядерных гепатоцитов. Стаз крови в сосуде. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 400$ .

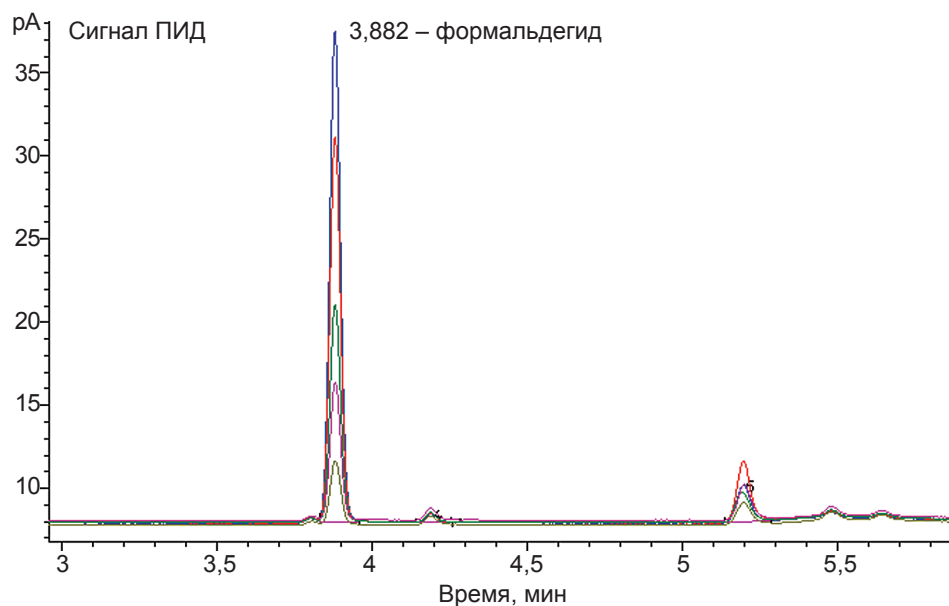


Рис. 1. Совмещённые хроматограммы модельных смесей формальдегида в моче  $20\text{--}500\text{ мкг/дм}^3$ .