

ИММУНОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТЕТРАХЛОРМЕТАНА

© 2018 г. З. А. Шафигуллина^{1,2}, С. Ю. Медведева^{1,2}, И. Г. Данилова^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», Институт естественных наук и математики, Екатеринбург, Россия

²ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН», Екатеринбург, Россия

Поступила: 11.05.2018. Принята: 18.06.2018

В данной статье представлена оценка количества клеток с содержанием белка теплового шока HSP70, а также уровень фактора некроза опухоли TNF- α и интерлейкина-10 (IL-10) в условиях интоксикации животных тетрахлорметаном (CCl₄). Показано, что на 3 сутки после введения токсиканта в клетках тимуса и селезенки резко возрастает количество клеток, содержащих гранулы белка HSP70. Токсическое воздействие CCl₄ приводит к увеличению уровня TNF- α и уменьшению IL-10 в плазме крови. Полученные результаты показали, что ответная реакция организма на внутрибрюшинное введение CCl₄ проявляется увеличением продукции HSP70 и TNF- α , что может служить маркерами клеточного повреждения и имеет прогностическое и диагностическое значение.

Ключевые слова: тетрахлорметан, тимус, селезенка, HSP70, TNF- α

DOI: 10.31857/S102872210002433-1

Адрес: 620049 Екатеринбург, ул. Первомайская, 106, ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН», Шафигуллина Злата Александровна.

Тел.: +79521380157, E-mail: zlata_pyankova@mail.ru.

Авторы:

Шафигуллина З. А. аспирант Уральского федерального университета имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Институт естественных наук и математики, м. н. с. Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия;

Медведева С. Ю., к. м. н., доцент кафедры медицинской биохимии и медицинской биофизики Уральского федерального университета имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, в. н. с. Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия;

Данилова И. Г., д. б. н., доцент, заведующая лабораторией морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы появились сведения о том, что высокая смертность при острых интоксикациях CCl₄ тесно связана и с его иммунотоксическим действием [1–3]. Комплексная оценка повреждающего действия CCl₄ на клеточном, тканевом и системном уровне по-прежнему остается мало изученным вопросом.

Установлено, что различные химические вещества могут приводить к угнетению в клет-

ках лимфоидных органов синтеза ДНК, а также к уменьшению в тканях органа митотически делящихся клеток, макрофагов и усилению деструктивных процессов [4]. Показано, что после острого и подострого отравления CCl₄ снижается содержание Т- и В-лимфоцитов в органах системы иммунитета [5]. В периферическом органе иммунопоэза, селезенке, при тяжелых патологических состояниях наблюдается опустошение белой пульпы, уменьшение ее относительного объема при увеличении объема красной пульпы. При хроническом иммунном воспалении усиливаются пролиферативные процессы в белой пульпе селезенки, о чем свидетельствует увеличение относительного объема белой пульпы, плотности клеточных элементов в лимфатических узелках и перипертериальных муфтах [6].

Следует отметить, что «стрессорное» действие CCl₄ на уровне клетки изучено недостаточно. В связи с чем, классическая модель токсического гепатита при однократном введении CCl₄ привлекает внимание исследователей разнонаправленностью действия токсиканта, приводящего к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и изменению количества клеток, содержащих гранулы HSP70. Экспрессия белков

теплового шока является адаптивным ответом клетки на стресс различного генеза, при этом происходит выработка TNF- α , который, в свою очередь, индуцирует экспрессию HSP70. [7]. HSP70 – индуцибельный белок теплового шока, необходимый клетке во всех процессах жизнедеятельности, включая адаптацию к большому числу цитотоксических факторов, в том числе и к ксенобиотическим [8]. Ряд исследований показывает, что количество HSP70 увеличивается в зависимости от силы/длительности действия повреждающего фактора, способствует защите клеточных белков от необратимой денатурации в случае значительных воздействий и в конечном итоге предохраняет клетку от гибели [9].

Необходимость изучения иммунотоксического воздействия промышленных ядов на состояние иммунной системы определяется прежде всего тем, что эта система принимает участие в регуляции гомеостаза, и нарушение ее структурной целостности может стать непосредственной предпосылкой для развития ряда заболеваний [5].

Цель исследования – изучить особенности иммунного ответа на клеточном, тканевом и системном уровне при токсическом воздействии тетрахлорметана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент по моделированию токсического гепатита был выполнен на 40 крысах-самцах линии Wistar массой 180 ± 10 г и одобрен Этическим комитетом Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (г. Екатеринбург, Россия), выполнен в соответствии с принципами, сформулированными в Директиве ЕС Европейского парламента и Европейского Совета от 22 сентября 2012 года, о защите животных, используемых в научных целях (Официальный журнал Европейского союза, 2010 г.). Животные, используемые в эксперименте, содержались в одинаковых условиях по 5 крыс в клетке на обычном рационе вивария со свободным доступом к пище и воде и температурным режимом $20 \pm 2^\circ\text{C}$.

Для создания модели токсического гепатита использовали CCl_4 , который вводили животным экспериментальных групп однократно внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг веса. Интактную группу составляли здоровые животные. Крысам контрольной группы вводили аналогичную дозу 0,85% раствора хлорида натрия. Животных опытных групп выводили из эксперимента на 3 и 7 сутки передозировкой диэтилового эфира.

Образцы тимуса и селезенки погружали в 10% нейтральный формалин на 24 часа при комнатной температуре. Подготовку образцов для гистологического исследования осуществляли с использованием автоматического процессора Leica EG 1160 с последующей заливкой в парафин. Со срезов толщиной 3–4 мкм удаляли парафин, для этого стекла помещались последовательно в ксилол, в 100% спирт и в растворы с постепенным снижением концентрации спирта до полностью водного раствора [10]. Структурное исследование проводили на микроскопе Leica DM 2500. Программу Leica Application Suite V4.9. использовали для морфометрического исследования, которое включало измерение площади коркового и мозгового вещества тимуса, оценку площади красной и белой пульпы селезенки при увеличении микроскопа $\times 40$ в единице площади в 20 полях зрения.

Имуногистохимическое (ИГХ) исследование тимуса и селезенки осуществляли на цинк-фиксированных, парафиновых срезах. Вначале применяли моноклональные антитела mouse antirat CD3 clone G 4.18, CD45 RA clone OX-33, которые в разведении 1:30 инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре, а затем вторичные антитела biotin goat antimouse в разведении 1:50. Антигенреактивные клетки выявляли при помощи тест-системы Novolink™ Polymer Detection System (Novocastra Lab., Ltd), контрастируя их хромогенным субстратом (3,3'-диаминобензидин (DAB) в буферном растворе). Количественную оценку Т и В-лимфоцитов производили в единице площади в 20 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 1000$.

Для выявления в тканях тимуса и селезенки клеток, содержащих белки теплового шока HSP70 проводили ИГХ окрашивание формалин-фиксированных, парафиновых срезов. В ходе ИГХ-окрашивания применяли первичные моноклональные антитела HSP70 antibody, clone 3A3 SantaCruzBiotechnology, Inc., USA, 1:50, вторичные антитела BiotinGoatAnti-MouseIg (MultipleAdsorption), BD Biosciences, USA, 1:50. Визуализацию комплекса антиген-антитело осуществляли с использованием коммерческой тест-системы Novolink™ PolymerDetectionSystem, LeicaBiosystems, Germany. На последнем этапе ядра докрасивали гематоксилином, HSP70-позитивные клетки идентифицировали по желто-коричневому гранулярному окрашиванию цитоплазмы. Количество клеток тимуса и селезенки, содержащих HSP70+, определяли при увеличе-

нии $\times 1000$ в 40 полях зрения с использованием набора стандартных методик программы Leica Application Suite V4.9. Проводили оценку функциональной активности клеток, содержащих гранулы белков теплового шока HSP70, показатель выражали в единицах оптической плотности.

В плазме крови крыс определяли содержание IL-10 и TNF- α методом иммуноферментного анализа наборами фирмы Thermo Scientific на автоматическом анализаторе Lasurite Automated ELISA System.

Вычисления и статистическая обработка результатов исследований выполнены с помощью пакета программ Statistica 10.0 и непараметрического критерия Манна-Уитни для 2-х независимых выборок. При проверке статистических гипотез использовался уровень значимости 5% ($P < 0.05$). Данные представлены в виде среднего \pm ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с тем, что в ходе гистологического и морфометрического анализа тканей тимуса и селезенки различий между группой интактных и контрольных животных не было установлено, в дальнейшем представлены результаты только контрольной группы.

У крыс после токсического воздействия проведено морфометрическое и ИГХ исследование органов иммунопоэза. Строение тимуса контрольных животных соответствует гистологической норме (рис. 1. (1)), площадь коркового вещества составляет $1,21 \pm 0,23$ мм², а мозгового — $0,37 \pm 0,08$ мм² (рис. 3. А).

При гистологическом исследовании на 3 сутки после воздействия токсиканта наблюдается стертость границ между корковым и мозговым

веществом, выражено полнокровие сосудов микроциркуляторного русла в мозговом веществе (рис. 1. (2)). В просвете сосудов присутствуют сладжированные эритроциты. Как в корковом, так и в мозговом веществе долек тимуса отмечается умеренно выраженный интерстициальный отек и разряжение плотности тимоцитов в корковом веществе. В ответ на токсическое воздействие уже на 3 сутки наблюдается увеличение площади коркового и мозгового вещества долек тимуса до $1,44 \pm 0,19$ мм² и $0,41 \pm 0,08$ мм² по сравнению с контролем (рис. 3. А, Б). На 7 сутки после воздействия отмечается нарастание интерстициального отека в тимусе. Просветы сосудов расширены. В части сосудов мозгового слоя определяется набухание клеток эндотелия с их частичной десквамацией. В единичных сосудах обнаруживается краевое стояние лейкоцитов и лейкодиapedез. Границы между корковым и мозговым веществом в дольках тимуса стерты. Паренхима органа разряжена (рис. 1. (3)). На 7 сутки эксперимента отмечается достоверное увеличение площади коркового вещества до $1,68 \pm 0,21$ мм² и уменьшение площади мозгового до $0,34 \pm 0,14$ мм² (рис. 3. А, Б).

Структура селезенки контрольной группы животных соответствует гистологической норме (рис. 1. (4)). На 3 сутки после воздействия токсиканта строма селезенки оголена, границы между красной и белой пульпой четкие. Часть трабекулярных сосудов полнокровна с явлениями капилляростаза. Зональность лимфоидных фолликулов белой пульпы сохранена (рис. 1. (5)). В красной пульпе наблюдается гемосидероз. После введения токсиканта на 7 сутки эксперимента нарастает интерстициальный отек с оголением стромы. Отмечается стертость границ

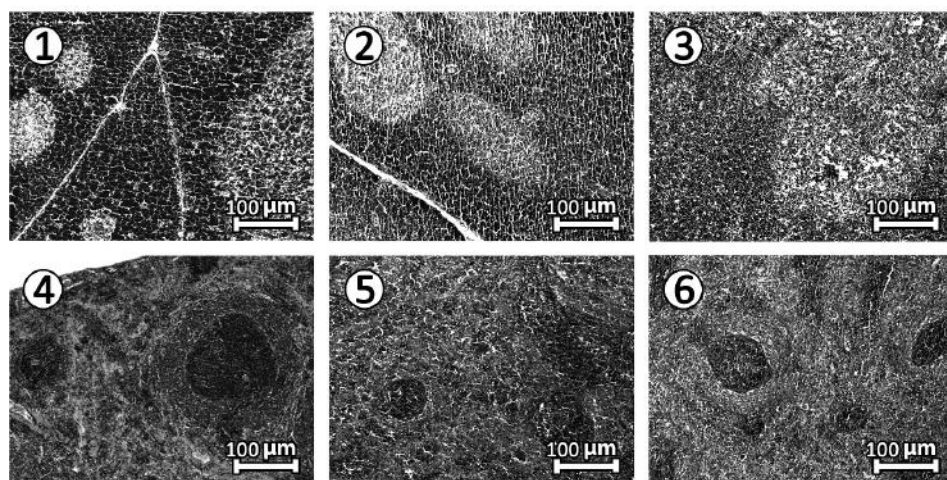


Рисунок 1. Тимус и селезенка контрольных и экспериментальных крыс после токсического воздействия CCl_4 , окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

Примечание: 1—тимус контрольной группы крыс; 2—структурные изменения тимуса на 3 сутки после введения CCl_4 ; 3—структурные изменения тимуса на 7 сутки после введения CCl_4 ; 4—селезенка контрольной группы крыс; 5—структурные изменения селезенки на 3 сутки после введения CCl_4 ; 6—структурные изменения селезенки на 7 сутки после введения CCl_4 .

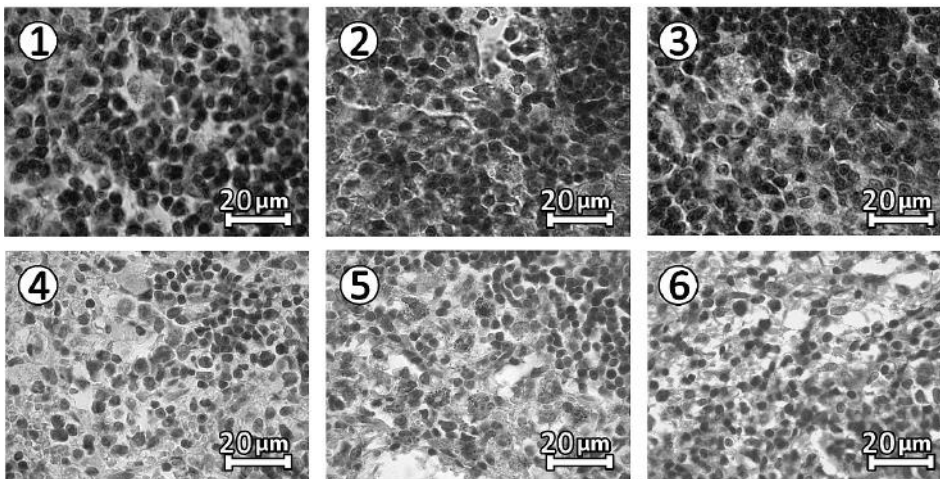


Рисунок 2. Клетки с гранулами HSP70+ в тимусе и селезенке контрольных и экспериментальных животных после токсического воздействия CCl_4 , ИГХ-окрашивание, ув. $\times 1000$

Примечание: 1—тимус контрольной группы крыс; 2—тимус на 3 сутки после введения CCl_4 ; 3—тимус на 7 сутки после введения CCl_4 ; 4—селезенка контрольной группы крыс; 5—селезенка на 3 сутки после введения CCl_4 ; 6—селезенка на 7 сутки после введения CCl_4 .

между красной и белой пульпой полнокровие и капилляростаз трабекулярных сосудов. Стираются границы зон лимфоидных фолликулов белой пульпы (рис. 1. (б)). Введение тетрахлорметана на 3 и 7 суток приводит к резкому угнетению иммуногенеза в селезенке, о чем свидетельствует достоверное сокращение площади белой пульпы с $0,15 \pm 0,01 \text{ мм}^2$ (контроль) до $0,07 \pm 0,01 \text{ мм}^2$ (3 сутки, CCl_4) и $0,09 \pm 0,01 \text{ мм}^2$ (7 сутки, CCl_4), а также увеличение площади красной пульпы до $0,93 \pm 0,01 \text{ мм}^2$ (3 сутки, CCl_4) по сравнению с показателями у контрольной группы животных ($0,85 \pm 0,01 \text{ мм}^2$) (рис. 4. А, Б).

Результаты ИГХ-исследования показали, что через 3 суток после воздействия CCl_4 в тимусе крыс отмечается резкое уменьшение количества Т-лимфоцитов ($829,79 \pm 58,88$ клеток в 1 мм^2 среза) относительно контроля ($1136,7 \pm 100,03$ клеток в 1 мм^2 среза) и данная тенденция сохраняется на 7 суток эксперимента (рис. 3. В). Редукция лимфоцитов, вероятно, связана с инактивацией тетрахлорметаном многочисленных ферментных систем и повреждением мембран клеток.

Что касается периферического органа иммунопоэза, селезенки, то в ней на 3 суток эксперимента наблюдается увеличение количества Т-лимфоцитов до $744,54 \pm 72,09$ клеток в 1 мм^2 среза по сравнению с контролем ($551,29 \pm 58,26$ клеток в 1 мм^2 среза) (рис. 4. В). На 7 суток токсического воздействия замечен рост количества CD45RA^+ (В-лимфоцитов) в тимусе с $699,07 \pm 73,39$ клеток в 1 мм^2 среза (контроль) до $951,04 \pm 66,29$ клеток в 1 мм^2 среза (рис. 3. Г).

ИГХ-окрашивание препаратов тимуса на выявление HSP70-положительных клеток (рис. 2. (1, 2, 3)) показало, что наибольшее количество клеток с содержанием гранул HSP70 соответст-

вует 3 суткам эксперимента ($95,68 \pm 4,94$ клеток в 1 мм^2 среза), а к 7 суткам уровень этого показателя снижается до $84,78 \pm 3,58$ клеток в 1 мм^2 среза по сравнению с показателями контрольной группы ($59,36 \pm 10,67$ клеток в 1 мм^2 среза) (рис. 6). Уменьшение числа клеток с гранулами HSP70 к 7 суткам токсического воздействия можно рассматривать как проявление компенсаторной реакции в ответ на действие токсиканта. При подсчете клеток тимуса с гранулами HSP70 наблюдается достоверное увеличение показателя оптической плотности на 3 сутки ($0,34 \pm 0,01$ отн. ед.) после токсического повреждения и его снижение на 7 сутки ($0,29 \pm 0,01$ отн. ед.) по сравнению с контрольной группой ($0,15 \pm 0,01$ отн. ед.).

ИГХ исследование селезенки на выявление HSP70-положительных клеток (рис. 2 (4, 5, 6)) показало, что количество клеток с содержанием гранул HSP70 достоверно возрастает к 3 суткам эксперимента ($644,13 \pm 48,08$ клеток в 1 мм^2 среза), относительно контроля ($90,94 \pm 57,08$ клеток в 1 мм^2 среза), а к 7 суткам их количество снижается до $197,03 \pm 21,84$ клеток в 1 мм^2 среза. Показатель оптической плотности увеличивается на 3 и 7 сутки исследования с $0,32 \pm 0,01$ отн. ед. (контроль) до $0,48 \pm 0,01$ и $0,57 \pm 0,01$ отн. ед. соответственно. Изменение содержания гранул HSP70 свидетельствует о том, что «стрессорное» влияние тетрахлорметана на клетки тимуса и селезенки наиболее выражено на 3 суток токсического воздействия.

В развитии иммунного ответа важную роль играют цитокины. Они, обеспечивают взаимодействие между разными категориями иммунокомпетентных клеток, а также играют роль эффекторных молекул иммунных реакций. Через них иммунная система оказывает регуляторное

влияние на различные органы и ткани, может активировать или подавлять их функции, регулировать метаболизм, процессы физиологической и репаративной регенерации [11]. Определение уровня цитокинов TNF- α и IL-10 в плазме крови экспериментальных животных, показало, что на 3 сутки наблюдается достоверное уменьшение содержания TNF- α ($0,11 \pm 0,03$ пг/мл) и IL-10 (5409 ± 1196 пг/мл) по сравнению с показателями контрольной группы животных (TNF- α – $0,69 \pm 0,34$ пг/мл и IL-10 – 25442 ± 989 пг/мл). При исследовании уровня TNF- α на 7 сутки от начала введения CCl₄ наблюдалось возрастание его уровня до $4,21 \pm 1,19$ пг/мл (таб. 1). TNF- α главным образом продуцируется макрофагами, моноцитами и Т-клетками в ответ на повреждение печени (орган-мишень при действии CCl₄) различными повреждающими агентами. Кроме того, TNF- α синтезируется

также гепатоцитами и звёздчатыми клетками при заболеваниях печени и токсических поражениях, в частности в ответ на CCl₄, способствует образованию реактивных форм кислорода, что активирует микросомальное окисление и детоксикационные процессы.

При исследовании уровня IL-10 отмечалось его достоверное снижение как на 3, так и на 7 сутки после введения CCl₄ (70 ± 11 пг/мл) (таб. 1), что свидетельствует об угнетении его иммунорегулирующей функции, стимулирующей регенераторные процессы.

ВЫВОДЫ

1. Иммунотоксическое действие тетрахлорметана на клеточном уровне наиболее выражено на 3 сутки воздействия, что подтверждается резким увеличением содержания гранул HSP70

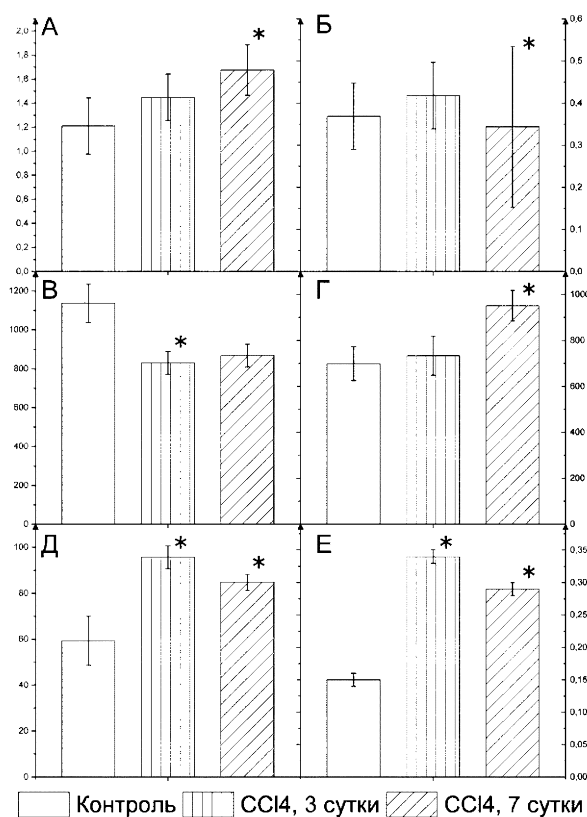


Рисунок 3. Морфометрические показатели в тимусе контрольных и экспериментальных крыс

Примечание: А—площадь коркового вещества, мм²; Б—площадь мозгового вещества, мм²; В—количество Т-лимфоцитов в 1 мм² среза; Г—количество В-лимфоцитов в 1 мм² среза; Д—количество клеток, содержащих HSP 70+; Е—оптическая плотность клеток, содержащих HSP 70+, отн. ед. *—различия с контрольной группой животных достоверны при P < 0.05

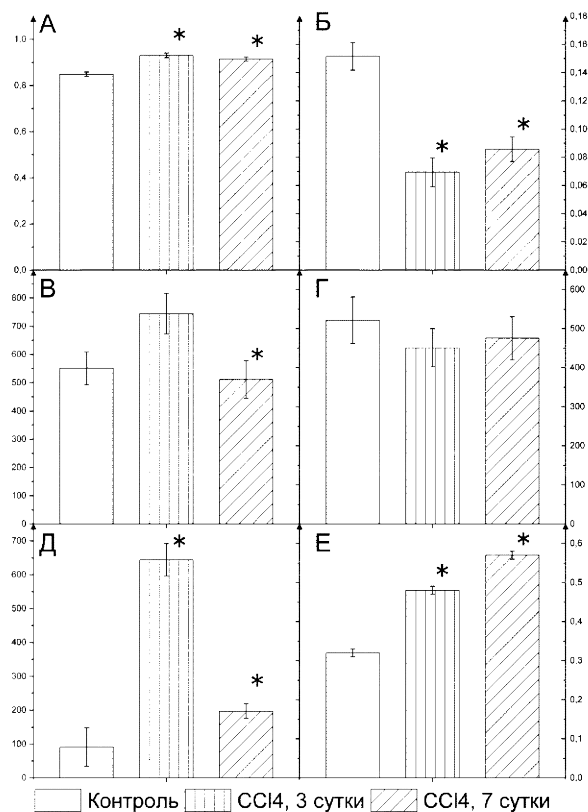


Рисунок 4. Морфометрические показатели в селезенке контрольных и экспериментальных крыс

Примечание: А—площадь красной пульпы, мм²; Б—площадь белой пульпы, мм²; В—количество Т-лимфоцитов в 1 мм² среза; Г—количество В-лимфоцитов в 1 мм² среза; Д—количество клеток, содержащих HSP 70+; Е—оптическая плотность клеток, содержащих HSP 70+, отн. ед. *—различия с контрольной группой животных достоверны при P < 0.05

Таблица 1. Содержание цитокинов в плазме крови контрольных и экспериментальных крыс

Экспериментальная группа/ Показатель	Контроль	3 сутки, CCl ₄	7 сутки, CCl ₄
TNF-α, пг/мл	0,69 ± 0,34	0,11 ± 0,03*	4,21 ± 1,19*#
IL-10, пг/мл	25442 ± 989	5409 ± 1196*	70 ± 11*#

Примечание: * – различия с контрольной группой животных достоверны при $P < 0.05$; # – различия с группой CCl₄, 3 сутки достоверны при $P < 0.05$

в клетках тимуса и селезенки. К 7 суткам эксперимента количество HSP70+ клеток уменьшается, что может свидетельствовать об угнетении защитной функции белка HSP70 и увеличении риска клеточной гибели.

2. Гепатотропный яд CCl₄ вызывает повреждение органов иммуноопоза. В тимусе центральным звеном являются нарушения со стороны микроциркуляторного русла, которые приводят к развитию тканевой гипоксии. В селезенке отмечаются признаки лимфопении за счет сокращения площади белой пульпы.

3. При токсическом воздействии CCl₄, отмечается увеличение уровня TNF-α, который выступает в роли повреждающего фактора, поддерживающего воспаление. Снижение уровня IL-10 в плазме крови крыс свидетельствует о нарушении процессов адаптации иммунорегуляторных механизмов при интоксикации CCl₄.

Исследование проведено в рамках бюджетной программы «Изучение механизмов регенераторных процессов в органах и тканях с использованием экспериментальных моделей экстремальных факторов и токсического воздействия на организм», № Гос. регистрации – АААА-А18–118020590107–0.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Сатановская В. И., Пронько П. С., Гайшманова А. В., Мискевич Д. А.* Влияние пантенола и карнитина на ферменты обмена альдегидов в печени крыс, пораженных тетрахлорметаном. Экспериментальная и клиническая фармакология 2009, 72, 3, 39–40. [*Satanovskaya V. I., Pronko P. S., Gayishmanova A. V., Miskevich D. A.* Effect of panthenol and carnitine on enzymes of aldehyde exchange in liver of rats affected by carbon tetrachloride. *Experimental and Clinical Pharmacology* 2009, 72, 3, 39–40].
2. *Михеева О. М.* Печень и лекарственный метаболизм. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2011, 1, 121–124. [*Mikheeva O. M.* Liver and drug metabolism. *Experimental and clinical gastroenterology* 2011, 1, 121–124].
3. *Муфазалова Н. А., Муфазалова Л. Ф., Мухаметзянова А. Я.* Повреждающее воздействие тетрахлорметана на функциональное состояние мононуклеарных фагоцитов. Международный научно-исследовательский журнал 2015, 2 (33), часть 4, 48–52. [*Mufazalova N. A., Mufazalova L. F., Mukhametzyanova A. Ya.* Damaging effect of carbon tetrachloride on the functional state of mononuclear phagocytes. *International Scientific and Research Journal* 2015, 2 (33), part 4, 48–52].
4. *Магомедова П. Г.* Структурные изменения лимфоидной ткани селезенки крыс при воздействии паров формальдегида автореферат дис. ... кандидата биологических наук: Москва, 2011.— 23 с. [*Magomedova P. G.* Structural changes in the lymphoid tissue of the spleen of rats under the influence of formaldehyde vapors the abstract of the dis. ... Candidate of Biological Sciences Moscow, 2011.— 23 p.].
5. *Балашов С. В.* Доиммунный и иммунный гомеостаз, механизмы его регуляции при отравлении тетрахлорметаном. Способы коррекции: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: Саратов, 2009.— 23 с. [*Balashov S. V.* Preimmune and immune homeostasis, mechanisms of its regulation in case of tetrachloromethane poisoning. Ways of correction: the abstract of the dis. ... Candidate of Medical Sciences: Saratov, 2009.— 23 p.].
6. *Клименко Н. А., Павлова Е. А., Сорокин И. В.* Морфофункциональные особенности тканей перибронхиальных лимфатических узлов и селезенки при острой сердечной недостаточности. Экспериментальная та клінічна медицина 2009, 2, 4–9. [*Klimenko N. A., Pavlova E. A., Sorokin I. V.* Morphofunctional features of the tissues of peribronchial lymph nodes and spleen in acute heart failure. *Experimental and Clinical Medicine* 2009, 2, 4–9].
7. *Heimbach J. K., Reznikov L. L., Calkins C. M., Robinson T. N., Dinarello C. A., Harken A. H., Meng X, Heimbach J. K.* TNF receptor I is required for induction of macrophage heat shock protein 70. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2001, 281, 1, 241–247.
8. *Евдонин А. Л., Медведева Н. Д.* Внеклеточный белок теплового шока 70 и его функции. Цитология 2009, 51, 2, 130–134 [*Evdonin A. L., Medvedeva N. D.* Extracellular heat shock protein 70 and its functions. *Cytology* 2009, 51, 2, 130–134].
9. *Маргулис Б. А., Гужова И. В.* Двойная роль шаперонов в ответе клетки и всего организма на стресс. Цитология 2009, 51, 3, 219–227. [*Margulis B. A., Guzhova I. V.* The double role of chaperones in the response of the cell and the whole organism to stress. *Cytology* 2009, 51, 3, 219–227].

10. Коржевский Д. Э., Гиляров А. В. Основы гистологической техники. СПб, Спец. Лит, 2010, 8–12 [Korzhevsky D. E., Gilyarov A. V. Fundamentals of histological technique. SPb, Spec. Lit, 2010, 8–12]
11. Серебренникова С. Н., Семинский И. Ж. Роль цито-

кинов в воспалительном процессе (сообщение 1). Сибирский медицинский журнал 2008, 6, 5–8 [Serebrennikova S. N., Seminsky I. Zh. The role of cytokines in the inflammatory process (message 1). Siberian Medical Journal 2008, 6, 5–8]

IMMUNOTOXIC EFFECT OF CARBON TETRACHLORIDE

© 2018 Z. A. Shafigullina^{1,2}, S. Yu. Medvedeva^{1,2}, I. G. Danilova^{1,2}

¹*Institute of Natural Sciences and Mathematics of the Ural Federal University named after the first President of Russia Boris Yeltsin, Ekaterinburg, Russia;*

²*Laboratory of Morphology and Biochemistry of the Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of RAS. Address: , Ekaterinburg, Russia*

Received: 11.05.2018. **Accepted:** 18.06.2018

This article presents an estimate of the number of cells with the content of heat shock protein HSP70, as well as the level of tumor necrosis factor TNF- α and IL-10 under conditions of intoxication with tetrachloromethane (CCl₄). It was shown that the number of cells containing HSP70 protein granules significantly increased in the thymus and spleen cells on day 3 after administration of the toxicant. The toxic effect of CCl₄ leads to an increase in the level of TNF- α and a decrease in IL-10 in blood plasma. The results showed that the response of the body to intraperitoneal administration of CCl₄ is manifested by an increase in the production of HSP70 and TNF- α , which can serve as markers of cellular damage and has prognostic and diagnostic significance.

Key words: carbon tetrachloride, thymus, spleen, HSP70, TNF- α

Authors:

Shafigullina Z. A., ✉ post-graduate student Institute of Natural Sciences and Mathematics of the Ural Federal University named after the first President of Russia Boris Yeltsin, junior researcher Laboratory of Morphology and Biochemistry of the Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of RAS, Ekaterinburg, Russia;

620049, Ekaterinburg, ul. Pervomayskaya, 106. Phone: +79521380157, **E-mail:** zlata_pyankova@mail.ru;

Medvedeva S. Yu., Ph.D. of Medical Sciences Institute of Natural Sciences and Mathematics of the Ural Federal University named after the first President of Russia Boris Yeltsin, associate professor leading researcher Laboratory of Morphology and Biochemistry of the Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of RAS, Ekaterinburg, Russia;

Danilova I. G., doctor of biological sciences, associate professor Institute of Natural Sciences and Mathematics of the Ural Federal University named after the first President of Russia Boris Yeltsin, head of the Laboratory of Morphology and Biochemistry of the Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of RAS, Ekaterinburg, Russia.