

УДК 591.4+612.459+616.89-092.9+613.81+340.628

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПЕРЕСТРОЙКИ ТИМУСА КРЫС, ВЫЗВАННОЙ ТРЕХМЕСЯЧНОЙ ПРЕ-, А ТАКЖЕ ИНТРАНАТАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ ЭТАНОЛОМ

© Петр Владимирович Пугач², Михаил Джузеппе Луиджисевич Оппедизано¹,
Линард Юрьевич Артюх¹, Марат Риатович Гафиатулин¹, Мария Олеговна Бусоргина¹,
Ксения Александровна Гафиатулина¹, Наталья Рафаиловна Карелина¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Контактная информация: Петр Владимирович Пугач — к.м.н., доцент кафедры морфологии человека.
E-mail: petr.pugach@spbmapo.ru ORCID ID: 0009-0008-7110-4065 SPIN: 6107-2372

Для цитирования: Пугач П.В., Оппедизано М.Д.Л., Артюх Л.Ю., Гафиатулин М.Р., Бусоргина М.О., Гафиатулина К.А., Карелина Н.Р. Морфологические закономерности перестройки тимуса крыс, вызванной трехмесячной пре-, а также интранатальной интоксикацией этанолом // Forcipe. 2023. Т. 6. № 2. С. 5–11.

Поступила: 06.02.2023

Одобрена: 01.03.2023

Принята к печати: 31.03.2023

РЕЗЮМЕ. Общеизвестной детерминантой здоровья потомства считается образ жизни и здоровье родителей. Особое значение, тем не менее, занимает алкогольная зависимость. Интерес к упомянутому явлению вызван его распространенностью. Так, согласно данным статистики за 2018 г., Россия занимает шестое место по потреблению алкоголя (16,2 л) на душу населения. Легкая доступность этилсодержащих напитков имеет катастрофические последствия: у 25% детей, рожденных от злоупотребляющих алкоголем, наблюдаются признаки эмбриофетопатии. Сведения о морфологических закономерностях перестройки тимуса как центрального органа иммуногенеза, впрочем, остаются противоречивыми. Указанный факт послужил отправной точкой исследования, объектом которого стали 55 новорожденных особей женского пола, являющихся потомством беспородных белых крыс восьмимесячного возраста. Условия их содержания соответствовали ГОСТ 33216-2014. На протяжении 90 суток до наступления беременности и в ходе нее матерей будущих грызунов поили 15% раствором этилового спирта, который являлся единственным источником жидкости. Затем проводилось умерщвление потомства путем декапитации под хлороформным наркозом. Отпрепарированные тимусы фиксировались для изготовления гистосрезов, окрашиваемых гематоксилином–эозином (определение морфометрии), азуром-II (подсчет клеточных элементов), серебром по Гордону–Смиту (идентификация аргирофильных компонентов) и моноклональными антителами к маркеру зрелых тимоцитов CD3+. Установлено, что прегравидарное воздействие этанола на самок вызывает появление атипичной морфологической картины органа у их потомства. Наблюдаемые изменения структуры предмета исследования могут, в частности, приводить к развитию первичного иммунодефицита. К такому заключению подталкивает отсутствие или резкое снижение количества CD3+ клеток, что во многом предопределяет жизнеспособность организма. Исходя из этого становится очевидно: публикуемые результаты имеют не только академическое, но и прикладное значение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морфология; тимус; алкогольная интоксикация; этиловый спирт; беременность; фетальный алкогольный синдром; потомство.

MORPHOLOGIC PATTERNS OF RAT THYMUS REARRANGEMENT INDUCED BY THREE-MONTH PREPARTUM AND INTRAPARTUM ETHANOL INTOXICATION

© Petr V. Pugach², Mikhail G.L. Oppedisano¹, Linard Yu. Artyukh¹, Marat R. Gafiatulin¹, Maria O. Busorgina¹, Ksenia A. Gafiatulina¹, Natalia R. Karelina¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

Contact information: Petr V. Pugach — Doctor of Medical Sciences, Associated Professor of the Department of Human Anatomy. E-mail: petr.pugach@spbmapo.ru ORCID ID: 0009-0008-7110-4065 SPIN: 6107-2372

For citation: Pugach PV, Oppedisano MGL, Artyukh LYu, Gafiatulin MR, Busorgina MO, Gafiatulina KA, Karelina NR. Morphologic patterns of rat thymus rearrangement induced by three-month prepartum and intrapartum ethanol intoxication. *Forcipe* (St. Petersburg). 2023;6(2):5-11.

Received: 06.02.2023

Revised: 01.03.2023

Accepted: 31.03.2023

ABSTRACT. The habits and health of parents are considered to be well-known determinants of offspring health. Alcohol addiction, however, is of special importance. Interest in the mentioned phenomenon is caused by its prevalence. So, according to statistics for 2018, Russia ranks sixth in alcohol consumption (16.2 liters) per capita. The easy availability of ethyl-containing drinks has catastrophic consequences: 25% of children born to drunks have fetal alcohol syndrome. Information about morphological patterns of thymus reorganization as a central organ of immunogenesis, however, remains contradictory. This fact served as the starting point of the study, the object of which were 55 newborn female individuals, the offspring of eight-month-old mongrel white rats. The conditions of their keeping corresponded to GOST 33216-2014. During the 90 days before and during pregnancy, the mothers of future rodents were fed with a 15% ethyl alcohol solution, which was the only source of liquid. The offspring were then killed by decapitation under chloroform anesthesia. The dissected thymuses were fixed for histosections stained with hematoxylin-eosin (determination of morphometry), azure-II (counting of cellular elements), Gordon-Smith silver (identification of argyrophilic components), and monoclonal antibodies to the marker of CD3+ mature thymocytes. It was found that pregravidar exposure of females to ethanol causes the appearance of an atypical morphologic pattern of the organ in their offspring. The observed changes in the structure of the subject may, in particular, lead to the development of primary immunodeficiency. Such a conclusion is prompted by the absence or sharp decrease in the number of CD3+ cells, which largely predetermines the viability of the organism. On this basis, it becomes obvious: the published results have not only academic but also applied significance.

KEY WORDS: morphology; thymus; alcohol intoxication; ethyl alcohol; pregnancy; fetal alcohol syndrome; offspring.

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестной детерминантой здоровья потомства считается образ жизни и здоровье родителей. Вредные условия труда, проживание в экологически неблагоприятных районах, низкая физическая активность впоследствии могут способствовать развитию структурно-функциональных нарушений. Особое значение среди перечисленных факторов, однако, занимает алкогольная зависимость. Интерес к

упомянутому явлению вызван его распространенностью. Так, согласно статистическим данным за 2018 г., Россия занимает шестое место по потреблению алкоголя (16,2 л) на душу населения [4]. Вместе с тем каждой четвертой из лиц, страдающих зависимостью от этилового спирта, является женщина. У 25% детей, рожденных от подобных матерей, наблюдаются один или несколько проявлений фетального алкогольного синдрома [2].

Развитие столь тяжелого патологического состояния вызвано эмбриотоксическим действием метаболита рассматриваемого вещества — ацетальдегида. Кроме того, этанол нарушает проницаемость мембран клеток, что приводит к нарушению их функциональной активности. Сведения о морфологических закономерностях перестройки организма новорожденных, вызванной принудительной алкоголизацией родителей, впрочем, остаются противоречивыми [3]. Отдельный интерес вызывают структуры, реализующие иммунный ответ. Центральным из них является тимус, выбор которого в качестве экспериментального предмета обусловлен спектром выполняемых задач:

- выработка тимозина и других гормонов, необходимых для гуморального баланса;
- обеспечение созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов, а также интеграции их субпопуляций для реализации антипатогенной защиты.

Данные функции во многом предопределяют жизнеспособность потомства.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель публикуемой работы заключается в оценке особенностей строения тимуса крыс младенческого возраста, которые были рождены от матерей, подвергшихся спиртовой интоксикации на протяжении трех месяцев до наступления беременности и в ходе нее. Представляет интерес проведение сравнительного анализа со сведениями, полученными при изучении контрольной группы [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были выбраны новорожденные особи женского пола в количестве 55 штук, являющиеся потомством беспородных белых крыс восьмимесячного возраста. Лабораторные животные получены из круглогодичной культуры вивария ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Условия их содержания полностью соответствовали ГОСТ 33216-2014: $t=20-22\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\phi=45-55\%$, низкая освещенность. Объем одиночной клетки достигал 45 л. На протяжении 90 суток до наступления беременности и во время нее матери будущих грызунов, задействованных в эксперименте, поились 15% раствором этилового спирта, который являлся единственным источником жидкости. После окончания родов потомство умерщвлялось путем декапитации под хлороформным наркозом. Трупы пре-

парировались, изымался тимус. Исследуемый орган при помощи аналитических весов второго класса точности Acculab взвешивался, после чего фиксировался для последующего изготовления гистосрезов толщиной 2–3 мкм.

Следующий этап предполагал их окрашивание рядом веществ: гематоксилином–эозином для определения количества долей вилочковой железы, ее морфометрии, а также объемной плотности паренхимы и соединительной ткани; азуром-II с целью подсчета клеточных элементов; серебром по Гордону–Смиту ради идентификации аргирофильных компонентов; моноклональными антителами к маркеру зрелых тимоцитов CD3+. Затем оценивалась архитектура оптическим микроскопом «Микромед», который был оснащен видеоокуляром TourCam. Полученные нами сведения обрабатывались с использованием статистического пакета Microsoft Excel 2013. Отличия между сравниваемыми величинами считались достоверными при $p < 0,05$ по величине t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У новорожденных крыс экспериментальной группы значения абсолютной массы тимуса лежали в пределах от 0,0117 до 0,0166 г, что в среднем составляло $0,0141 \pm 0,0015$ г; относительная масса органа в среднем равна $0,0020 \pm 0,0002$ при колебаниях от 0,0021 до 0,0023.

Во всех случаях тимус состоял из двух долей, при этом каудальный полюс правой доли, как правило, расположен на $0,41 \pm 0,04$ мм более краниально. Длина тимуса в среднем равна $4,56 \pm 0,08$ мм, а ширина — $2,00 \pm 0,46$ мм. Левая доля всегда превалировала по длине над правой и соответствовала длине органа, а ее ширина составляла $1,23 \pm 0,09$ мм; длина и ширина правой доли — $2,89 \pm 0,022$ мм и $1,23 \pm 0,11$ мм соответственно.

Общая площадь тимуса на срезах составляла $5,725 \pm 0,272$ мм², при этом средняя площадь левой доли равна $3,844 \pm 0,260$ мм², а правой — $1,881 \pm 0,060$ мм². Объемная плотность паренхимы тимуса соответствовала $83,32 \pm 2,48\%$, а соединительной ткани — $16,72 \pm 0,93\%$. В левой доле на паренхиму приходилось $87,02 \pm 3,08\%$, на соединительную ткань — $12,00 \pm 0,09\%$. Аналогичные показатели в правой доле составляли $75,75 \pm 1,87$ и $24,26 \pm 0,12\%$ соответственно. Соотношение паренхимы к соединительной ткани в тимусе животных этой экспериментальной группы равно 5:1, при этом в его левой доле — 6,7:1, в правой — 3,1:1.

Таблица 1

Количественная характеристика долек тимуса новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении трех месяцев до наступления беременности и во время нее

Table 1

Quantitative characteristics of the thymus lobules of newborn rats that developed under the influence of ethanol on the mother's body for three months before and during pregnancy

Доля	Размеры долек	Количество		Занимаемая площадь	
		абсолютное	%	абсолютная, мм ²	%
Левая	Мелкие	8,2±1,20	56,6±2,9	0,261±0,021	7,8±2,90
	Средние	3,0±0,33	20,7±1,2	0,722±0,020	21,6±1,30
	Крупные	3,3±0,16	22,7±1,0	2,361±0,103	70,6±3,90
Правая	Мелкие	4,1±0,29	40,2±1,6	0,154±0,019	10,8±1,54
	Средние	3,9±0,02	38,4±1,3	0,284±0,034	19,9±2,90
	Крупные	2,2±0,05	21,6±1,1	1,130±0,109	79,3±4,80

Таблица 2

Количество клеток на площади 15 000 мкм² среза относительно сформированных долек левой и правой долей тимуса новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении трех месяцев до наступления беременности и во время нее

Table 2

The number of cells on an area of 15,000 μm² of the slice of the relatively formed lobules of the left and right lobes of the thymus of newborn rats that developed under the influence of ethanol on the mother's body for three months before and during pregnancy

Количество клеток	Структурно-функциональные зоны тимуса			
	корковое вещество		мозговое вещество	
	абсолютное	%	абсолютное	%
Малые лимфоциты	41,98±2,39	41,64±2,35	23,74±2,40	29,95±2,48
Средние лимфоциты	22,93±0,95	22,21±0,94	15,33±1,01	19,34±1,09
Большие лимфоциты	8,18±0,11	8,11±0,10	2,25±0,06	2,84±0,08
Ретикулярные эпителиоциты	21,92±1,06	21,74±1,04	36,02±2,87	45,43±3,08
Дегенерирующие клетки	2,92±0,05	2,90±0,04	0,40±0,02	0,50±0,03
Базофилы	0,85±0,03	0,84±0,02	—	—
Клетки с фигурами митоза	2,04±0,05	2,02±0,03	1,58±0,09	1,99±0,12

Вся паренхима тимуса разделена на дольки. Ширина междольковой соединительной ткани в левой и правой долях составляла в среднем 0,06±0,01 мм. Общее количество долек в левой доле — 14,5±1,28, а в правой — 10,2±0,7. Во всех долях по количеству преобладали мелкие дольки, а по занимаемой площади – крупные (табл. 1).

Морфология самих долек тимуса отличается выраженным полиморфизмом. Тем не менее во всех долях в большей или меньшей степени есть разделение на корковое и мозговое вещество. Определяется три варианта их строения:

- дольки с относительно хорошо сформированными структурно-функциональными зонами;
- дольки с преимущественными изменениями в субкапсулярной зоне;
- дольки с резко измененной структурой всех зон.

Дольки первого типа обнаруживаются в 21% наблюдений. Их площадь не превышает 19% всей площади тимуса. Дольки с преимущественными изменениями в субкапсулярной зоне встречаются постоянно и составляют от 15 до 78% всей площади тимуса. Дольки с выраженными морфологическими изменениями встречаются наиболее часто (89% препаратов) и могут занимать до 85% площади паренхимы тимуса.

Корково-мозговой индекс при первом и втором вариантах организации долек в среднем составляет 2,18±0,29, в долях с измененной структурой — 0,55±0,02. В относительно хорошо сформированных долях субкапсулярная зона состоит из 3–4 рядов клеток. Количество клеток на единице площади в корковом веществе составляет 100,81±5,17. Преобладают клетки лимфоидного ряда (73,08±4,87). Число ретикулярных эпители-

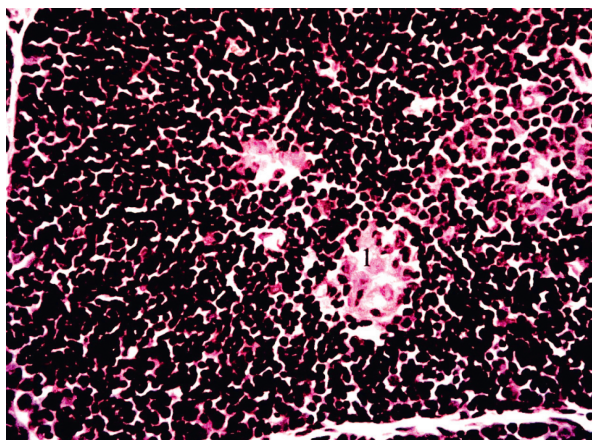


Рис. 1. Дегенерирующие эпителиальные клетки (1) в тимусе. Окраска гематоксилином–эозином, $\times 400$

Fig. 1. Degenerating epithelial cells (1) in the thymus. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$

оцитов равно $21,92 \pm 1,06$, дегенерирующих клеток — $2,92 \pm 0,05$, тканевых базофилов — $0,85 \pm 0,03$ и клеток с фигурами митозов — $2,04 \pm 0,05$. В мозговом веществе общее количество клеток составляет $79,28 \pm 2,97$. В этой структурной зоне доминируют ретикулярные эпителиоциты ($36,02 \pm 2,87$), число лимфоцитов составляет $41,32 \pm 1,84$, разрушающихся и делящихся клеток — $0,40 \pm 0,02$ и $1,58 \pm 0,09$ соответственно (табл. 2). В некоторых таких дольках отмечается наличие очаговых скоплений дегенерирующих эпителиальных клеток, расположенных преимущественно на границе коркового и мозгового вещества (рис. 1). Свободные эритроциты постоянно определяются главным образом в корковом

веществе. Их количество сильно варьирует от единичных (до 2–3 в поле зрения) до массивных скоплений.

В дольках с преимущественными изменениями в субкапсулярной зоне общее количество клеточных элементов на единице площади в корковом веществе составляет $87,49 \pm 3,09$, при этом резко снижено количество лимфоидных клеток — до $44,64 \pm 1,87$, особенно больших лимфоцитов и делящихся клеток, но увеличено количество ретикулярных эпителиоцитов ($29,07 \pm 1,10$) и дегенерирующих клеток ($12,13 \pm 0,74$). В мозговом веществе суммарное количество клеток составляет $74,97 \pm 1,28$, из которых на ретикулярные эпителиоциты приходится $39,02 \pm 2,57$, лимфоидные элементы — $24,96 \pm 1,97$, дегенерирующие клетки — $10,12 \pm 0,85$ и клетки с фигурами митоза — $0,87 \pm 0,02$ (табл. 3).

В дольках с резко нарушенной структурой корковое вещество определяется в виде прерывающейся узкой полосы из лимфоидных клеток на периферии дольки. Лимфоциты единичные, большинство из них имеют резко гипохромные ядра и признаки дегенерации. В дольках видны расширенные и запустевающие сосуды (рис. 2). Независимо от клеточного состава долек, количество CD3⁺-клеток резко снижено, вплоть до полного их отсутствия (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате трехмесячного воздействия этанола на самок до беременности и на ее протяжении, по сравнению с контролем, наблюдается

Таблица 3

Количество клеток на площади $15\,000\,\mu\text{м}^2$ среза долек с субкапсулярной делимфотизацией левой и правой долей тимуса новорожденных крыс, развивавшихся в условиях воздействия этанола на организм матери на протяжении трех месяцев до наступления беременности и во время нее

Table 3

The number of cells on an area of $15,000\,\mu\text{м}^2$ of the slice of lobules with subcapsular delymphotization of the left and right lobes of the thymus of newborn rats that developed under the influence of ethanol on the mother's body for three months before and during pregnancy

Вид клеток	Структурно-функциональные зоны тимуса			
	корковое вещество		мозговое вещество	
	абсолютное	%	абсолютное	%
Малые лимфоциты	$26,45 \pm 1,97$	$30,24 \pm 2,05$	$16,19 \pm 1,81$	$21,60 \pm 2,50$
Средние лимфоциты	$16,18 \pm 1,89$	$18,49 \pm 1,97$	$7,74 \pm 0,15$	$10,32 \pm 0,21$
Большие лимфоциты	$2,01 \pm 0,03$	$2,28 \pm 0,04$	$1,03 \pm 0,02$	$1,37 \pm 0,03$
Ретикулярные эпителиоциты	$29,07 \pm 1,19$	$33,23 \pm 1,24$	$39,02 \pm 2,57$	$52,06 \pm 2,99$
Дегенерирующие клетки	$12,13 \pm 0,94$	$13,86 \pm 1,01$	$10,12 \pm 0,85$	$13,50 \pm 1,07$
Базофилы	$0,77 \pm 0,01$	$0,88 \pm 0,01$	—	—
Клетки с фигурами митоза	$0,90 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,03$	$0,87 \pm 0,02$	$1,16 \pm 0,03$

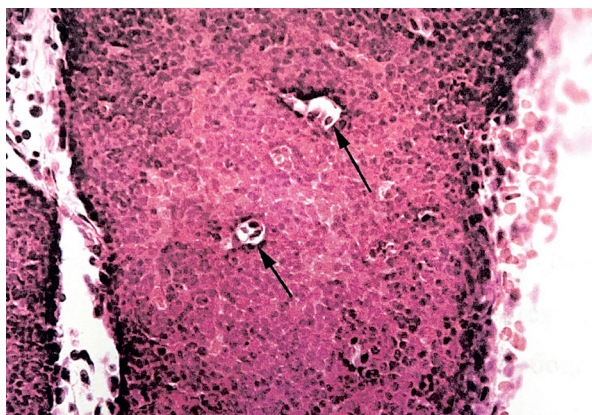


Рис. 2. Расширенные сосуды (показаны стрелками) на фоне резкого уменьшения количества лимфоидных клеток в тимусе. Окраска гематоксилином–эозином, $\times 400$

Fig. 2. Dilated vessels (shown by arrows) against the background of a sharp decrease in the number of lymphoid cells in the thymus. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$

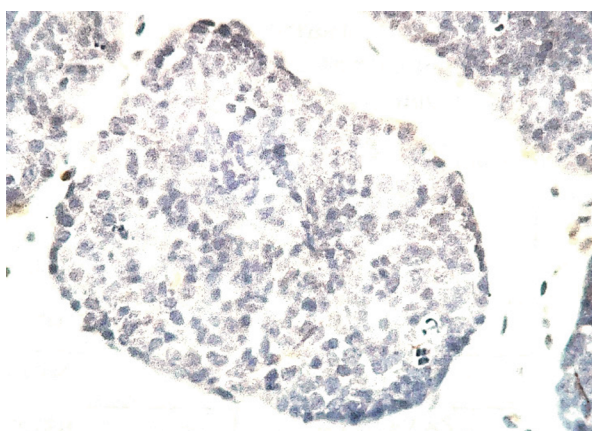


Рис. 3. Полное отсутствие CD3+ клеток в дольке тимуса. Окраска моноклональными антителами к маркеру зрелых тимоцитов CD3+, $\times 400$

Fig. 3. Complete absence of CD3+ cells in the thymus lobule. Stained with monoclonal antibodies to the mature thymocytes marker CD3+, $\times 400$

увеличение массы тела новорожденных животных и абсолютной массы их тимуса в 1,16 раза при уменьшении его ширины и увеличении объемной плотности паренхимы. Площадь органа на срезах в значительной степени (1,67 раза) выше контрольных значений и обусловлена преимущественно увеличением площади левой доли. В правой доле органа появляются крупные дольки. Уменьшается число лимфоидных клеток в корковом веществе долей тимуса, которые представлены только узлами без корково-мозговой дифференциации. В паренхиме тимуса отмечаются массивные кровоизлияния.

Известно, что этиловый спирт тормозит митотическое деление клеток и приводит к уменьшению клеточной массы органов [5]. Увеличение массы тела новорожденных животных в этой экспериментальной группе, вероятно, обусловлено отеками, поскольку не исключено, что выраженная сосудистая реакция затрагивает и другие системы, а постнатальная смертность в первые трое суток жизни достигает 100%. Увеличение абсолютной массы тимуса, возможно, является следствием массивных кровоизлияний в паренхиму. Их наличие во всех функциональных зонах свидетельствует о повреждении стенок как капсульных сосудов, так и сосудов, сформировавшихся за счет местного ангиогенеза.

Характерной морфологической особенностью долек тимуса, как уже было сказано, является их выраженный полиморфизм: дольки с относительно хорошо сформированными структурно-функциональными зонами; дольки с изменениями в субкапсулярной зоне; дольки с резко измененной структурой всех зон. Подобное можно связать с разной степенью их зрелости и неодинаковой реакцией на воздействие этанола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что прегравидарное воздействие этилового спирта на самок крыс вызывает появление атипичной морфологической картины тимуса у их потомства. Наблюдаемые изменения структуры предмета исследования могут, в частности, приводить к развитию первичного иммунодефицита. К такому заключению подталкивает отсутствие или резкое снижение количества CD3+ клеток, что во многом предопределяет жизнеспособность постнатально формирующегося организма [3]. Исходя из этого, становится очевидно: публикуемые результаты имеют не только академическое, но и прикладное значение. Так, они могут использоваться врачами акушерами-гинекологами и педиатрами для разработки системы прогнозирования осложнений у новорожденных, чьи родители страдают алкогольной зависимостью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

1. Карелина Н.Р., Пугач П.В., Оппедизано М.Д.Л. и др. Анатомические и морфометрические особенности строения тимуса крыс. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Морфологические школы сегодня». М.; 2022: 180–5. EDN: IBPWPV.
2. Оппедизано М.Д.Л., Артюх Л.Ю., Зайцева А.В. и др. Анатомо-морфологические особенности строения краниальных брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс. Forcipe. 2022; 5(S3): 73–4. EDN: OAMOYR.
3. Оппедизано М.Д.Л., Артюх Л.Ю., Карелина Н.Р. и др. Перестройка тимуса новорожденных крыс, вызванная влиянием этанола на организм матери на протяжении 1 месяца до наступления беременности и в ходе нее. Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 30-летию медицинского факультета Ошского государственного университета, а также 75-летию первого декана медицинского факультета, профессора

Ж.Ж. Жеенбаева. Интеграция теории, образования и науки с прикладной медициной. 2023: 78–83.

4. Петров В.А., Ибишова А.П., Кузьменок Е.С. и др. Исследование мирового рынка алкогольной продукции. Современные научные исследования и разработки. 2018; 27(10): 709–14. EDN: YORRTV.
5. Тараскина А.Е., Морозова М.Н., Бычкова Н.В. и др. Количество лимфоцитов, экспрессирующих на плазматической мембране D2-рецепторы дофамина, у человека в норме и при синдроме алкогольной зависимости. Российский иммунологический журнал. 2012; 6(3): 273–280. EDN: QIMMBP.

REFERENCES

1. Karelina N.R., Pugach P.V., Oppedizano M.D.L. i dr. Anatomicheskiye i morfometricheskiye osobennosti stroyeniya timusa krys. [Anatomical and morphometric features of the structure of the rat thymus]. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem «Morfologicheskiye shkoly segodnya». 2022: 180–5. EDN: IBPWPV. (In Russian).
2. Oppedizano M.D.L., Artyukh L.Yu., Zaytseva A.V. i dr. Anatomo-morfologicheskiye osobennosti stroyeniya kranial'nykh bryzheychnykh limfaticeskikh uzlov novorozhdennykh krys. [Anatomical and morphological features of the structure of the cranial mesenteric lymph nodes of newborn rats]. Forcipe. 2022; 5(S3): 73–4. EDN: OAMOYR. (In Russian).
3. Oppedizano M.D.L., Artyukh L.Yu., Karelina N.R. i dr. Perestroyka timusa novorozhdennykh krys, vyzvannaya vliyaniyem etanola na organizm materi na protyazhenii 1 mesyatsa do nastupleniya beremennosti i v khode neye. [Restructuring of the thymus of newborn rats caused by the influence of ethanol on the mother's body for 1 month before pregnancy and during it]. Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 30-letiyu meditsinskogo fakul'teta Oshskogo gosudarstvennogo universiteta, a takzhe 75-letiyu pervogo dekana meditsinskogo fakul'teta, professora Zh.Zh. Zheyenbayeva. Integratsiya teorii, obrazovaniya i nauki s prikladnoy meditsinoy. 2023: 78–83. (In Russian).
4. Petrov V.A., Ibishova A.P., Kuz'menok Ye.S. i dr. Issledovaniye mirovogo rynka alkohol'noy produktsii. [Research of the world market of alcoholic products]. Sovremennyye nauchnyye issledovaniya i razrabotki. 2018; 27(10): 709–14. EDN: YORRTV. (In Russian).
5. Taraskina A.E., Morozova M.N., Bychkova N.V. et al. Kolichestvo limfotsitov, ekspressiruyushchikh na plazmaticheskoy membrane D2-retseptory dofamina, u cheloveka v norme i pri sindrome alkohol'noy zavisimosti. [The quantity of lymphocytes expressing D2-like dopamine receptors in patients with alcohol dependence and health]. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2012;6(3):273-280. (In Russian). EDN: QIMMBP.