

DOI: 10.47026/2413-4864-2021-2-34-43

УДК [546.28:613.31]:599.323.4-181-114.44-143.6

ББК [Е623.362.423.2*732.32*734.26*743.34]:725.9*23-641.9:Г124.2

Е.А. ГРИГОРЬЕВА, В.С. ГОРДОВА, В.Е. СЕРГЕЕВА, А.Т. СМОРОДЧЕНКО

РЕАКЦИЯ CD68-ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ И СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС НА ПОСТУПЛЕНИЕ КРЕМНИЯ С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ**Ключевые слова:** кремний, печень, селезенка, макрофаги, CD68-позитивные клетки.

В статье представлены данные о длительном влиянии (девять месяцев) поступающего с питьевой водой соединения кремния – девятиводного натрия метасиликата (10 мг/л в пересчете на кремний) – на CD68-позитивные макрофаги печени и селезенки лабораторных крыс. Были найдены изменения морфологических характеристик данной популяции клеток. Отмечалось уменьшение средней площади клеток (в печени контрольной группы крыс показатель средней площади макрофагов составлял $179,23 \pm 5,94$ мкм², а в группе крыс, получавших кремний с питьевой водой, – $117,04 \pm 3,35$ мкм²; в селезенке – $136,02 \pm 3,93$ мкм² и $103,44 \pm 2,8$ мкм², соответственно). Макрофаги в препаратах печени опытной группы крыс имели меньшее количество отростков и более темную цитоплазматическую мембрану. Количество макрофагов в печени на единицу площади было сопоставимо, для крыс контрольной группы составляло $18,78 \pm 1,24$, а для крыс, получавших воду с добавлением кремния, – $19,41 \pm 0,75$ клеток. CD68+ макрофаги красной пульпы селезенки лабораторных крыс, получавших кремний, также претерпевали следующие морфологические изменения: они располагались гуще и имели меньшее количество отростков, при этом количество макрофагов на единицу площади составляло $73,7 \pm 2,3$ для контрольной группы, $91,6 \pm 5,0$ – для опытной группы, соответственно. Расстояние между ними не изменялось. Изменялась интенсивность экспрессии CD68 на поверхности цитоплазматической мембраны и в цитоплазме макрофагов печени и селезенки. Данные изменения можно интерпретировать как адаптационную способность макрофагов печени и селезенки на введенный с питьевой водой кремний. С учетом неоднородности популяции макрофагов в печени и селезенке необходимы дальнейшие исследования с применением маркеров для различных субпопуляций макрофагов с целью выяснения их роли в реакции тканей на кремний, поступающий с питьевой водой.

Актуальность. Кремний – второй по распространенности химический элемент в природе. Организм человека содержит приблизительно 1 г кремния, который присутствует в различных тканях и органах. Соединительные ткани, включая аорту, кости, кожу (и ее придатки), сухожилия и трахея, содержат большую часть кремния, сосредоточенного в организме. Соединения кремний часто используется в составе биологически активных добавок для улучшения качества волос, ногтей и кожи, а также в лекарственных препаратах для профилактики остеопороза. В опытах *in vitro* доказано, что кремний увеличивает синтез коллагена I типа и остеокальцина, остеобластическую дифференцировку в остеобластоподобных клетках, ингибирует экспрессию фенотипических генов остеокластов, образование остеокластов, а также резорбцию костей [13]. Соединения кремния нашли также применение в медицине: диоксид кремния используется в фармацевтической промышленности для сохранения таблетированной формы лекарственного средства, а аморфный высокодисперсный нанокремнезем – в качестве энтеросорбента.

Соединения кремния, ранее считавшиеся биологически инертными, способны оказывать значительное влияние на органы и ткани человека, причем «мишенью» для них являются макрофаги [9, 11]. Так, соединения кремния, содержащиеся в пищевых продуктах, под действием соляной кислоты желуд-

ка могут расщепляться до биодоступной ортокремниевой кислоты (H_4SiO_4), которая способна диффундировать через мембраны и проникать в кровеносную систему. При этом точное место, где происходит всасывание кремниевой кислоты, до сих пор не установлено. В исследованиях *in vitro* было показано, что ортокремниевая кислота проникает через слизистую оболочку кишечника двумя путями: пассивной диффузией через параклеточный путь транспорта сквозь межклеточные плотные соединения, а также трансклеточно – путем облегченной диффузии, накапливаясь внутриклеточно [13, 14]. Биодоступными также являются и наночастицы кремния [15].

Нанодисперсный диоксид кремния (SiO_2) при длительном воздействии способен влиять на морфологическую структуру клеток печени, селезенки, желудка, тощей и ободочной кишки [6]. Введение микродисперсного диоксида кремния вызывает воспаление в желудочно-кишечном тракте, которое проявляется повышением содержания в крови С-реактивного белка и морфологическими изменениями в слизистой оболочке желудка, тощей и ободочной кишки [7].

CD68 является внутриклеточным гликопротеином, экспрессирующимся в лизосомах, фагосомах и цитоплазме большинства тканевых макрофагов. Он обеспечивает как внутриклеточное, так и внеклеточное взаимодействие этих клеток и играет важную роль в фагоцитарной активности, а именно связывается с лектинами и селектинами, располагающимися на определенных участках клеточной мембраны [10].

Наши предыдущие исследования, моделирующие поступление соединения кремния с питьевой водой в течение двух месяцев, выявили морфологические изменения в некоторых органах и их клеточных элементах, а также содержание в них нейромедиаторных биогенных аминов [1, 3]. Так, количество макрофагов, детектируемых специфическим микроглиальным маркером Iba-1, коркового вещества долек тимуса уменьшается, а в мозговом веществе – возрастает; параллельно увеличиваются средние размеры этих клеток как в корковом, так и в мозговом веществе долек тимуса [2]. В герминативных центрах лимфоидных узелков селезенки и подслизистых агрегированных солитарных лимфоидных узелков (Пейеровых бляшек) тонкой кишки отмечается увеличение количества клеток, презентующих антиген в комплексе с молекулой МНС-II [4]. Однако вопрос о реакции макрофагов, которые являются обязательными компонентами иммунного ответа, при данном виде воздействия в течение более длительного времени вызывает определенный интерес.

Цель исследования – изучение реакции макрофагов печени и селезенки крыс на поступление водорастворимого соединения кремния в их организм в течение девяти месяцев.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были проведены на 20 белых нелинейных крысах-самцах одного возраста массой 200–250 г. Животные были разделены на две группы: интактные (контрольная группа) крысы ($n = 10$), получавшие стандартизованную питьевую бутилированную воду, соответствующую требованиям ГОСТ Р 52109-2003, СанПиН 2.1.4.1116-02, опытная группа ($n = 10$), получавшая такую же воду с добавлением натрия метасиликата девятиводного ($Na_2SiO_3 \times 9H_2O$) в концентрации 10 мг/л в перерасчете на кремний (предельно допустимая концентрация кремния в питьевой воде согласно нормативам). Для идентификации макрофагов был выбран общеизвестный маркер CD68 [10]. Все действия, предусматривавшие контак-

ты с экспериментальными животными, проводились с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным (2008) и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1986). Животные выводились из эксперимента в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», после чего извлекались селезенка и печень. Органы фиксировали в 4%-ном нейтральном формалине и заливали в парафин. После депарафинизации срезы (10 μm толщиной) окрашивались общегистологическим методом гематоксилин-эозином.

Для выявления CD68-позитивных структур был применен иммуногистохимический метод с применением специфических антител. Демаскирование антигена проводили путем кипячения депарафинированных срезов в 10 mM растворе цитратного буфера (pH = 6) в течение 6 мин. Активность эндогенной пероксидазы нейтрализовалась инкубацией срезов в 3%-ном растворе пероксидазы (H_2O_2) в течение 30 мин. После промывки 0,1 M раствором фосфатного буфера проводился блок неспецифического связывания 10%-ной козьей сывороткой и пермеабилзация 0,05%-ным раствором тритона X-100 (Sigma, Germany) в течение 1 ч при комнатной температуре. Далее срезы селезенки и печени инкубировали с первичными антителами к белкам CD68 (мышинные антитела против CD68, mouse anti-CB68, clone ED1, Abcam, Cambridge, UK) в разведении 1:100 в течение 18 ч при +4°C. После очередной промывки 0,1 M раствором фосфатного буфера были добавлены вторичные козы антитела, меченные биотилином (goat anti-mouse IgG (H+L), Vector Laboratories, USA). Для визуализации позитивного окрашивания срезы инкубировали с авидин-биотиновым комплексом (Vector Laboratories, USA) и диамино-бензидином (Sigma, Germany), последний придавал коричневую окраску структурам, экспрессирующим на своей поверхности CD68. Общеморфологическую характеристику органов и содержащихся в них макрофагов изучали в десяти случайных полях зрения ($\times 100$, $\times 400$) с использованием телеметрической установки, состоящей из светового микроскопа «Микмед-5», персонального компьютера и видеокамеры Amscope Real-Time Live Video Microscope Digital Camera. Измерения проводили на цифровых микрофотографиях в демоверсии программы Sigma Scan Pro5. Степень экспрессии CD68 оценивалась стандартизованным и ранее описанным нашей лабораторией методом [8], который позволяет судить об уровне CD68 по интенсивности светопропускания мембраны и цитоплазмы макрофагов печени и селезенки. Анализ полученных данных осуществлялся с помощью программы Microsoft Office Excel. Клетки распределяли на группы с помощью метода сигмальных отклонений ($< M - \sigma$ – малые, $M \pm \sigma$ – средние, $> M + \sigma$ – большие). Отклонение $M \pm \sigma$ указывало на то, что площадь клетки находится в пределах средних значений. Если площади макрофагов находились в пределах от -2σ до -1σ , то показатель считался ниже средних значений, а если площади находились в пределах от $+1\sigma$ до $+2\sigma$, то выше средней, соответственно. Все показатели средней величины представлены со стандартной ошибкой среднего значения (m) [1]. Статистическую значимость отличий определяли методами непараметрической статистики, разницу принимали как статистически значимую при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ экспериментов, проведенных на лабораторных крысах, показал, что поступление водорастворимого кремния в течение девяти месяцев специфически влияет на микроморфологическое строение изучаемых органов. Макрофаги, экспрессирующие CD68 в печени и селезенки, имеют специфический сигнал от светло-

до темно-коричневого цвета и располагаются вдоль синусоидных капилляров. В печени крыс контрольной группы CD68⁺ макрофаги имеют разветвленные отростки. В печени крыс опытной группы печеночные балки расположены беспорядочно, центральные вены расширены, отмечается выраженная клеточная инфильтрация в области воротного канала, а также равномерное диффузное набухание синусоидных капилляров и отек перисинусоидального пространства (рис. 1, в и 2, а, б) [5]. В препаратах печени опытной группы крыс макрофаги имеют меньшее количество отростков и более темную цитоплазматическую мембрану (рис. 1, г. и 2, в–е). Количество макрофагов в печени на единицу площади сопоставимо, для крыс контрольной группы составляет $18,78 \pm 1,24$, а для крыс, получавших воду с добавлением кремния, – $19,41 \pm 0,75$ клеток. Расстояние между близлежащими клетками в печени крыс контрольной группы составляет $23,15 \pm 0,41$ мкм, а в печени крыс подопытной группы $35,96 \pm 0,89$ мкм ($p < 0,05$). Изменение расстояния между клетками связано с уменьшением средних размеров, а также изменением ширины балок. Так, в контрольной группе показатель средней площади макрофагов составляет $179,23 \pm 5,94$ мкм², а в опытной – $117,04 \pm 3,35$ мкм².

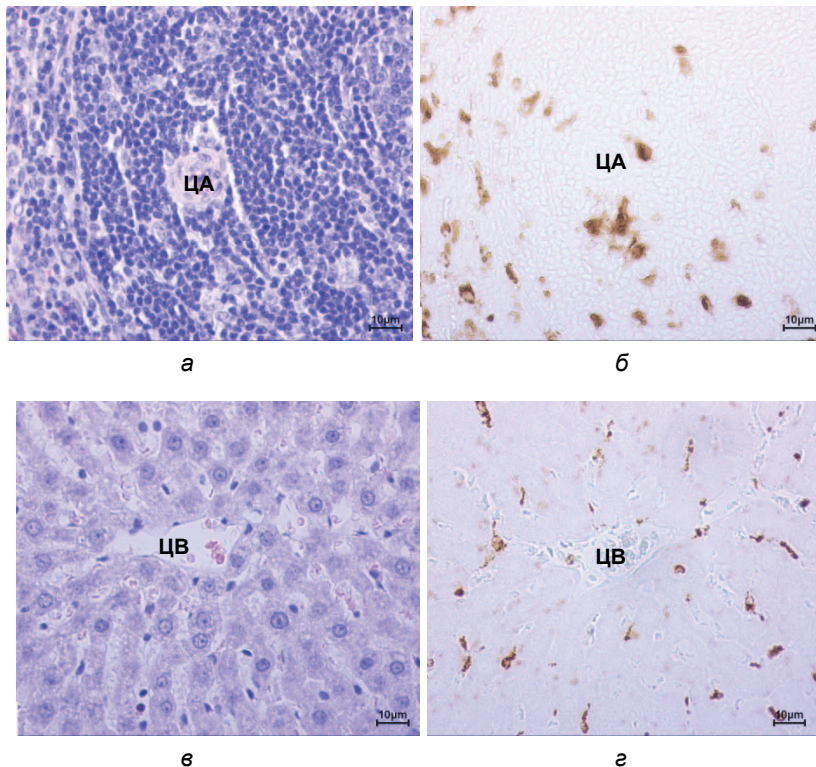


Рис. 1. Селезенка (а, б) и печень крыс (в, г), получавших кремний с питьевой водой в течение девяти месяцев. Морфологическая параллель. Микроскоп Carl Zeiss Primo Star. Об. 40. Ок. 10.
а и в – окраска гематоксилин-эозином;
б и г – иммуногистохимический метод, выявляющий CD68.
ЦВ – центральная вена печени,
ЦА – центральная артерия белой пульпы селезенки

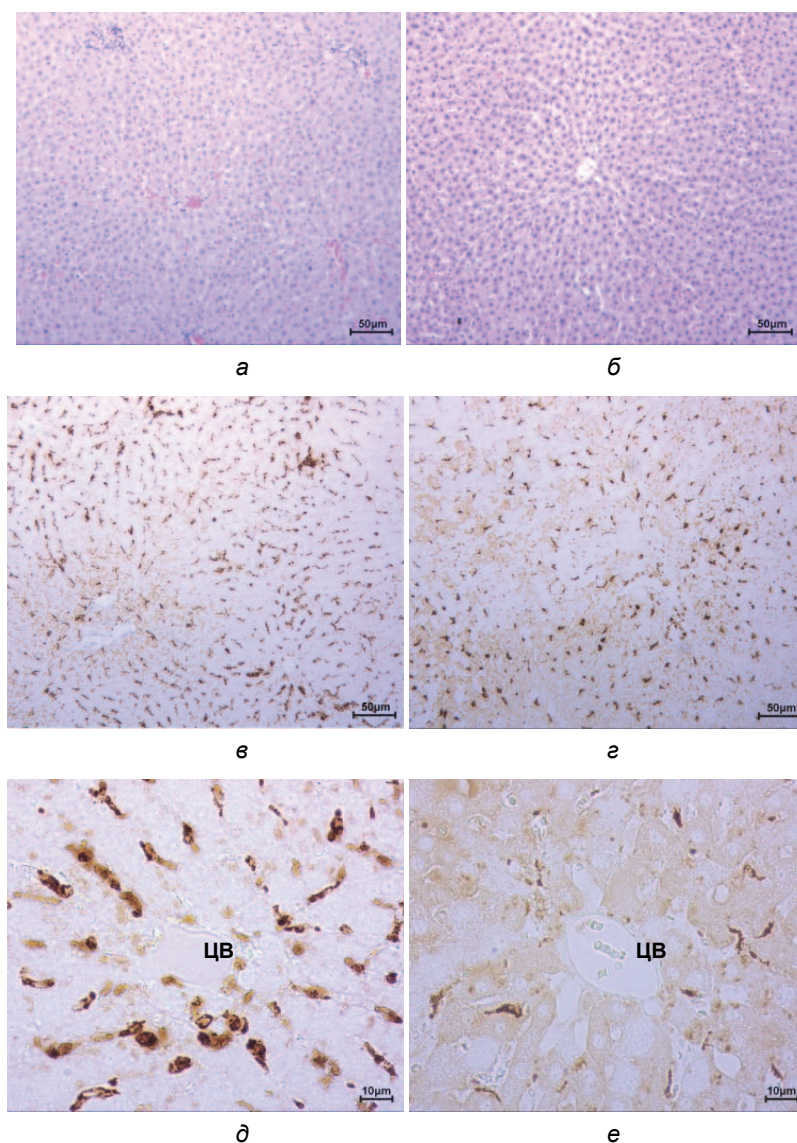


Рис. 2. Печень экспериментальных животных. Микроскоп Carl Zeiss Primo Star: а, б, в и г – Об. 10. Ок. 10; д и е – Об. 40. Ок. 10; а, в и д – контрольная группа; б, г и е – группа, получавшая воду с кремнием; а и б – окраска гематоксилин-эозином; в, г, д и е – иммуногистохимический метод, выявляющий CD68. ЦВ – центральная вена печени

В селезенке крыс опытной группы наблюдается увеличение площадей лимфоидных узелков, а также тенденция к их слиянию (рис. 1, а и 3, а, б). CD68⁺ макрофаги красной пульпы селезенки лабораторных крыс, получавших кремний, также претерпевают морфологические изменения: они расположены гуще и имеют меньшее количество отростков (рис. 1, б и 3, в, г), при этом количество макрофагов на единицу площади составляет $73,7 \pm 2,3$ для контрольной группы, $91,6 \pm 5,0$ – для опытной группы, соответственно. Расстояние

между ними не изменяется. CD68⁺ макрофаги красной пульпы селезенки также уменьшаются в размере. В контрольной группе крыс средняя площадь макрофагов составляет $136,02 \pm 3,93 \text{ мкм}^2$, а в группе крыс, получавших кремний с питьевой водой, – $103,44 \pm 2,8 \text{ мкм}^2$.

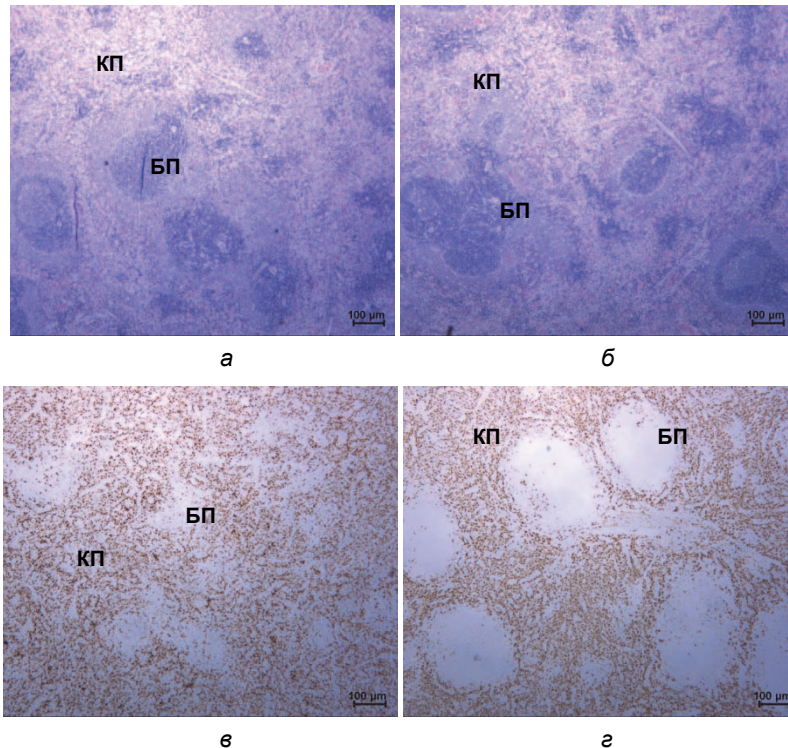


Рис. 3. Селезенка экспериментальных животных. Микроскоп Carl Zeiss Primo Star. Об. 4. Ок. 10.
а и в – контрольная группа; б и г – группа, получавшая воду с кремнием;
а и б – окраска гематоксилин-эозином; в и г – иммуногистохимический метод, выявляющий CD68.
КП – красная пульпа, БП – белая пульпа селезенки

Интенсивность светопропускания цитоплазматической мембраны макрофагов печени составляет $110,20 \pm 11,06 \text{ у.е.}$ и $102,47 \pm 1,66 \text{ у.е.}$, цитоплазмы – $88,15 \pm 8,15 \text{ у.е.}$ и $83,96 \pm 1,82 \text{ у.е.}$ для контрольной и опытной групп. В селезенке: цитоплазматической мембраны – $146,64 \pm 1,52 \text{ у.е.}$ и $143,75 \pm 1,17 \text{ у.е.}$, цитоплазмы – $105,72 \pm 1,36 \text{ у.е.}$ и $111,36 \pm 1,05 \text{ у.е.}$ для контрольной и подопытной групп, соответственно. Таким образом, полученные нами данные могут свидетельствовать о том, что на поверхности макрофагов как печени, так и селезенки увеличивается экспрессия CD68 на цитоплазматической мембране.

Распределение популяции CD68⁺ макрофагов по размеру клеток в печени и селезенке приведено в таблице.

Данные таблицы четко демонстрируют изменение средней площади макрофагов за счет появления большого количества малых макрофагов. CD68 – это антиген, который экспрессируется в клетках моноцитарно-макрофагальной линии, включая циркулирующие моноциты и резидентные тканевые макрофаги (клетки Купфера). Учитывая тот факт, что микродисперсный диоксид кремния

может вызывать воспаление в желудочно-кишечном тракте [7], мы предполагаем, что увеличение популяции малых макрофагов происходит за счет мигрированных из крови моноцитов. В печени статистически снижется доля средних и больших CD68⁺ макрофагов при их неизменном значении в селезенке.

Распределение популяций CD68⁺ макрофагов по размеру клеток, %
(по методу сигмальных отклонений)

Размеры CD68 ⁺ макрофагов (по методу сигмальных отклонений)	Печень			Красная пульпа селезенки		
	площадь, мкм ²	доля CD68 ⁺ макрофагов		площадь, мкм ²	доля CD68 ⁺ макрофагов	
		контроль, %	опыт, %		контроль, %	опыт, %
Малые макрофаги (< M – σ)	0–116,56	10	55,4*	0–86,31	10,2	19,5
Средние макрофаги (M±σ)	116,56–241,9	76,4	43,7*	86,31–185,73	79	74,2
Большие макрофаги (> M + σ)	241,9–367,26	13,6	0,9*	185,73–285,15	10,8	6,3

Примечание. * – разница по сравнению с контролем является статистически значимой ($p < 0,05$).

Поскольку уменьшение количества отростков приводит к изменению площади макрофагов, можно предположить снижение их фагоцитарной активности, вследствие незавершенного фагоцитоза, индуцируемого соединениями кремния. В свою очередь, незавершенный фагоцитоз активирует выработку биологически активных веществ и провоспалительных цитокинов с активными формами кислорода, которые принимают непосредственное и опосредованное участие в разрушении органов и тканей. Подобные изменения формы макрофагов могут свидетельствовать об увеличении ими синтеза интерлейкинов [12].

Повышение плотности популяции CD68⁺ макрофагов на поле зрения можно расценивать как адаптационную реакцию на уменьшение показателей их средних площадей. Данные результаты также сопоставимы с полученной морфологической картиной органов опытной группы крыс.

Выводы. Таким образом, длительное поступление кремния с питьевой водой отражается на морфологии и перераспределении по размерам CD68⁺ макрофагов печени и селезенки лабораторных крыс, а именно на увеличении популяции доли малых форм, средних площадей клеток и степени экспрессии CD68 на их поверхности. Все это можно интерпретировать как адаптационную способность макрофагов этих органов на введенный кремний. С учетом неоднородности популяции макрофагов в печени и селезенке необходимы дальнейшие исследования с применением маркеров для различных субпопуляций макрофагов с целью выяснения их роли в реакции тканей на введенный кремний.

Литература

1. Гордова В.С., Дьячкова И.М., Сергеева В.Е., Сапожников С.П., Смородченко А.Т. Морфофункциональная адаптация структур тимуса крыс на поступление кремния с питьевой водой // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 158, № 12. С. 786–790.

2. Гордова В.С., Григорьева Е.А., Прохорова А.И., Смородченко А.Т., Сергеева В.Е. Макрофаги лимфоидных органов в экспериментах с длительным поступлением кремния с питьевой водой // *Морфология*. 2018. Т. 153, № 3. С. 79.
3. Гордова В.С., Сергеева В.Е., Коршунова А.И., Григорьева Е.А., Голенкова В.А., Смирнова С.С., Павлова О.В., Ястребова С.А., Карышев П.Б., Сапожников С.П. Гистаминсодержащие клетки лимфоидных органов лабораторных грызунов в эксперименте // *Вестник новых медицинских технологий*. 2018. Т. 25, № 3. С. 107–115.
4. Гордова В.С., Дьячкова И.М. Антигенпрезентирующие клетки лимфоидных органов // *Вестник Чувашского университета*. 2014. № 2. С. 217–224.
5. Григорьева Е.А. Морфологические особенности печени при воздействии водорастворимого соединения кремния // *Медицинский академический журнал*. 2016. Т. 16, № 4. С. 71–72.
6. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Звездин В.Н., Довбыш А.А., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Влияние наночастиц диоксида кремния на морфологию внутренних органов у крыс при пероральном введении // *Анализ риска здоровью*. 2016. № 4. С. 80–94.
7. Землянова М.А., Звездин В.Н., Довбыш А.А., Акафьева Т.И. Сравнительная оценка токсичности водной суспензии нано- и микродисперсного диоксида кремния в субхроническом эксперименте // *Анализ риска здоровью*. 2014. № 1. С. 74–82.
8. Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Михайлова М.Н., Кострова О.Ю. Иммуногистохимическая характеристика акцидентальной инволюции тимуса после спленэктомии // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2012. Т. 7, № 2. С. 40–43.
9. Сапожников С.П., Гордова В.С. Роль соединений кремния в развитии аутоиммунных процессов // *Микроэлементы в медицине*. 2013. № 3. С. 3–13.
10. Ястребова С.А., Илларионова С.В., Зайцева Н.А., Сергеева В.Е. Реакция CD68 позитивных клеток селезенки и тимуса на введение иммуномодуляторов // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. № 4. С. 589–593.
11. Chen Q., Xue Y., Sun J. Kupffer cell-mediated hepatic injury induced by silica nanoparticles in vitro and in vivo. *International Journal of Nanomedicine*, 2013, no. 8, pp. 1129–1149.
12. Lefkowitz J.H., Haythe J.H., Regent N. Kupffer cell aggregation and perivenular distribution in steatohepatitis. *Modern Pathology*, 2002, vol. 15, no. 7, pp. 699–704.
13. Jurkić L.M., Сепанец I., Pavelić S.K., Pavelić K. Biological and therapeutic effects of orthosilicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: New perspectives for therapy. *Nutrition & Metabolism*, 2013, vol. 10:2.
14. Sergent, T., Croizet K., Schneider Yves-J. In Vitro Investigation of Intestinal Transport Mechanism of Silicon, Supplied as Orthosilicic Acid-Vanillin Complex. *Mol. Nutr. Food Res*, 2017, vol. 61, no. 2. DOI: 10.1002/mnfr.201600602.
15. Yang Y., Yang L., Wen W., Minghua J., Zhongjun D., Yanbo L., Junchao D., Yougbo Y., Zhiwei S. Acute toxicity of amorphous silica nanoparticles in intravenously exposed ICR mice. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 4, pp. e61346.

ГРИГОРЬЕВА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА – аспирантка кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (shgrev@yandex.ru).

ГОРДОВА ВАЛЕНТИНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины медицинского института, Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Россия, Калининград (crataegi@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5109-9862>).

СЕРГЕЕВА ВАЛЕНТИНА ЕФРЕМОВНА – доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (kafedra-biology@yandex.ru).

СМОРОДЧЕНКО АЛИНА ТИХОНОВНА – доктор медицинских наук, профессор анатомии, Медицинский университет Гамбурга, Университет прикладных наук и медицины, Гамбург, Германия (alinasnomo@yahoo.de).

Evgeniia A. GRIGOREVA, Valentina S. GORDOVA,
Valentina E. SERGEEVA, Alina T. SMORODCHENKO

REACTION OF CD68-POSITIVE RAT LIVER AND SPLEEN CELLS ON SILICON INTAKE WITH DRINKING WATER

Key words: silicon, liver, spleen, macrophages, CD68-positive cells.

The article presents data on the long-term effect (nine months) of a silicon compound supplied with drinking water – nonahydrate sodium metasilicate (10 mg/l in terms of silicon), on CD68-

positive macrophages in the liver and spleen of laboratory rats. Changes in the morphological characteristics of this cell population were found. There was a decrease in the average cell area (in the liver of the control group of rats, the average macrophage area was 179.23 ± 5.94 microns², and in the group receiving silicon with drinking water – 117.04 ± 3.35 microns²; in the spleen – 136.02 ± 3.93 microns² and 103.44 ± 2.8 microns², respectively). Macrophages in the liver preparations of the experimental group of rats had a fewer processes and a darker cytoplasmic membrane. The number of macrophages in the liver per unit area was comparable, for the control group of rats it was 18.78 ± 1.24 , and for the rats that received with water with the addition of silicon – 19.41 ± 0.75 cells. CD68+ macrophages of the red splenic pulp in laboratory rats that received silicon also underwent the following morphological changes: they were located in a denser way and had fewer processes, while the number of macrophages per unit area was 73.7 ± 2.3 for the control group, 91.6 ± 5.0 for the experimental group, respectively. The distance between them did not change. There was a change in the intensity of CD68 expression on the surface of the cytoplasmic membrane and in the cytoplasm of liver and spleen macrophages. These changes can be interpreted as the adaptive ability of liver and spleen macrophages to silicon introduced with drinking water. Given the heterogeneity of the macrophage population in the liver and spleen, further studies using markers for different subpopulations of macrophages are needed to clarify their role in the response of tissues to silicon supplied with drinking water.

References

1. Gordova V.S., D'yachkova I.M., Sergeeva V.E., Sapozhnikov S.P., Smorodchenko A.T. *Morfofunktsional'naya adaptatsiya struktur timusa krysa na postuplenie kremniya s pit'evoi vodoi* [Morphofunctional adaptation of rat thymus structures to the intake of silicon with drinking water] // *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 2014, vol. 158, no. 12, pp. 786–790.
2. Gordova V.S., Grigor'eva E.A., Prokhorova A.I., Smorodchenko A.T., Sergeeva V.E. *Makrofagi limfoidnykh organov v eksperimentakh s dlitel'nym postupleniem kremniya s pit'evoi vodoi* [Macrophages of lymphoid organs in experiments with long-term intake of silicon with drinking water]. *Morfologiya*, 2018, vol. 153, no. 3, p. 79.
3. Gordova V.S., Sergeeva V.E., Korshunova A.I., Grigor'eva E.A., Golenkova V.A., Smirnova S.S., Pavlova O.V., Yastrebova S.A., Karyshev P.B., Sapozhnikov S.P. *Gistaminsoder-zhashchie kletki limfoidnykh organov laboratornykh gryzunov v eksperimente* [Histamine-containing cells of lymphoid organs of laboratory rodents in experiment]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2018, vol. 25, no. 3, pp. 107–115.
4. Gordova V.S., D'yachkova I.M. *Antigenprezentiruyushchie kletki limfoidnykh organov* [Antigen-presenting cells of lymphoid organs]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2014, no. 2, pp. 217–224.
5. Grigor'eva E.A. *Morfologicheskie osobennosti pecheni pri vozdeistvii vodo-rastvorimogo soedineniya kremniya* [Morphological features of the liver when exposed to a water-soluble silicon compound]. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 71–72.
6. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Dovbysh A.A., Gmshinskii I.V., Khotimchenko S.A. *Vliyanie nanochastits dioksida kremniya na morfologiyu vnutrennikh organov u krysa pri peroral'nom vvedenii* [Effect of silicon dioxide nanoparticles on the morphology of internal organs in rats after oral administration]. *Analiz riska zdorov'yu*, 2016, no. 4, pp. 80–94.
7. Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Dovbysh A.A., Akaf'eva T.I. *Sravnitel'naya otsenka toksichnosti vodnoi suspensii nano- i mikrodispersnogo dioksida kremniya v subkhronicheskom eksperimente* [Comparative evaluation of the toxicity of an aqueous suspension of nano- and microdispersed silicon dioxide in a subchronic experiment]. *Analiz riska zdorov'yu*, 2014, no. 1, pp. 74–82.
8. Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Struchko G.Yu. et al. *Immunogistokhimicheskaya kharakteristika aksidental'noi involyutsii timusa posle splenektomii* [Immunohistochemical characterization of accidental evolution of the thymus after splenectomy]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*, 2012, vol. 7, no. 2, pp. 40–43.
9. Sapozhnikov S.P., Gordova V.S. *Rol' soedinenii kremniya v razvitiio autoimmunnykh protsessov* [The role of silicon compounds in development of autoimmune processes (a review)]. *Mikroelementy v meditsine*, 2013, no. 3, pp. 3–13.
10. Yastrebova S.A., Illarionova S.V., Zaytseva N.A., Sergeyeva V.E. *Reaktsiya CD68 pozitivnykh kletok selezenki i timusa na vvedeniye immunomodulyatorov* [The reaction of CD68 positive cells of the spleen and thymus to the introduction of immunomodulators]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2016, no. 4-3, pp. 589–593.
11. Chen Q., Xue Y., Sun J. Kupffer cell-mediated hepatic injury induced by silica nanoparticles in vitro and in vivo. *International Journal of Nanomedicine*, 2013, no. 8, pp. 1129–1149.
12. Lefkowitz J.H., Haythe J.H., Regent N. Kupffer cell aggregation and perivenular distribution in steatohepatitis. *Modern Pathology*, 2002, vol. 15, no. 7, pp. 699–704.

13. Jurkić L.M., Čepanec I., Pavelić S.K., Pavelić K. Biological and therapeutic effects of ortho-silicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: New perspectives for therapy. *Nutrition & Metabolism*, 2013, vol. 10:2.

14. Sergeant, T., Croizet K., Schneider Yves-J. In Vitro Investigation of Intestinal Transport Mechanism of Silicon, Supplied as Orthosilicic Acid-Vanillin Complex. *Mol. Nutr. Food Res*, 2017, vol. 61, no. 2, DOI: 10.1002/mnfr.201600602.

15. Yang Y., Yang L., Wen W., Minghua J., Zhongjun D., Yanbo L., Junchao D., Yougbo Y., Zhiwei S. Acute toxicity of amorphous silica nanoparticles in intravenously exposed ICR mice. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 4, pp. e61346.

EVGENIIA A. GRIGOREVA – Post-Graduate Student of Biology and Microbiology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (shgrev@yandex.ru).

Valentina S. Gordova – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of Fundamental Medicine Department, I. Kant Baltic Federal University, Russia, Kaliningrad (crataegi@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5109-9862>).

VALENTINA E. SERGEEVA – Doctor of Biological Science, Professor, Medical Biology Department with the Microbiology and Virology course, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (kafedra-biology@yandex.ru).

ALINA T. SMORODCHENKO – Professor for Anatomy, MSH-Medical School Hamburg, University of Applied Sciences and Medical, Hamburg, Germany (alinasmor@yahoo.de).

Формат цитирования: Григорьева Е.А., Гордова В.С., Сергеева В.Е., Смородченко А.Т. Реакция CD68-позитивных клеток печени и селезенки крыс на поступление кремния с питьевой водой [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 2. – С. 34–43. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/2/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-2-34-43.