

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература (пп. 1, 4–16 см. References)

2. Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. *Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика*. М.: Медицина для всех; 2002.
3. Сомов Г.П., Бузалева Л.С. Адаптация патогенных бактерий к абиотическим факторам окружающей среды. Владивосток: Примполиграфкомбинат; 2004.

References

1. Valderrama W.B., Cutter C.N. An Ecological Perspective of *Listeria Monocytogenes* Biofilms in Food Processing Facilities. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2013; 53 (1): 801–17.
2. Tartakovskiy I.S., Maleev V.V., Ermolaeva S.A. *Listeria: a Role in Infectious Human Pathology and Laboratory Diagnostics [Listerii: rol' v infektsionnoy patologii cheloveka i laboratornaya diagnostika]*. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 2002. (in Russian)
3. Somov G.P., Buzoleva L.S. *Adaptation of Pathogenic Bacteria to Abiotic Factors of Environment [Adaptatsiya patogennykh bakteriy k abioticheskim faktoram okruzhayushchey sredy]*. Vladivostok: Primpoligrafkombinat. 2004. (in Russian)
4. Pouillot R., Hoelzer K., Jackson K.A., Henao O.A., Silk B.J. Relative risk of listeriosis in Foodborne Diseases Active Surveillance Network (Food-Net) sites according to age, pregnancy, and ethnicity. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (1): 405–10.
5. Todd E.C., Notermans S. Surveillance of listeriosis and its causative pathogen, *Listeria monocytogenes*. *Food Control.* 2011; 22 (1): 1484–90.
6. Saunders B.D., Wiedmann M. Ecology of *Listeria* species and *L. monocytogenes* in the natural environment. In: Ryser E.T., Marth E.H., eds. *Listeria, listeriosis, and food safety*. Marcel Dekker. 2007; 1 (1): 21–53.
7. Endrikat S., Gallagher D.R., Pouillot R., Quesenberry H., Labarre D., Schroeder C.M. A comparative risk assessment for *Listeria monocytogenes* in prepackaged versus retail-sliced deli meat. *J. Food Prot.* 2010; 73: 612–9.
8. Lambert S.T., Nilsson C., Brådenmark A., Sylvén A., Johansson A., Jansson L.M. Prevalence and level of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods in Sweden 2010. *Int. J. Food Microbiol.* 2012; 160 (1): 24–31.
9. Keeratipibul S., Techaruwichit P. Tracking sources of *Listeria* contamination in a cooked chicken meat factory by PCR-RAPD-based DNA fingerprinting. *Food Control.* 2012; 27 (1): 64–72.
10. Van der Veen S., Hain T., Wouters J.A., Hossian H. The heat-shock response of *Listeria monocytogenes* comprises genes involved in heat shock, cell division, cell wall synthesis, and the SOS response. *Microbiology.* 2007; 153 (10): 3593–607.
11. Cordano A.M., Rocourt J. Occurrence of *Listeria monocytogenes* in food in Chile. *Int. J. Food Microbiol.* 2001; 70 (1): 75–178.
12. Leggett L.N. Effect of storage at 4 and 10C on the growth of *Listeria monocytogenes* in and on queso fresco. *J. Food Safety.* 2012; 32 (1): 236–45.
13. Møretrø, T., Langsrud S. *Listeria monocytogenes*: Biofilm formation and persistence in food-processing environments. *Biofilms.* 2004; 1 (1): 107–21.
14. Crandall P.G., O'Bryan C.A., Martin E.M., Kuefner H.M., Pendleton S., Shannon E.M. et al. Efficacy of cleaning and sanitizing agents against attached *Listeria monocytogenes* on meat slicer components. *Food Prot. Trends.* 2012; 32 (1): 68–72.
15. Lado B.H., Yousef A.E. Characteristics of *Listeria monocytogenes* important to food processors. In: Ryser E.T., Marth E.H., eds. *Listeria, listeriosis, and food safety*. Marcel Dekker. 2007; 1 (1): 157–213.
16. Kosatsky J., McIntyre L.F., Henderson S.B., Kosatsky T. Occurrence and distribution of *Listeria* species in facilities producing ready-to-eat foods in British Columbia, Canada. *J. Food Prot.* 2012; 75 (2): 216–24.

Поступила 05.04.16

Принята к печати 04.10.16

Экспериментальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 614.7:616.5-02:546.3]-092.9

Николаева Т.В., Полякова В.С., Сетко Н.П., Воронина Л.Г.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ КОЖИ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОДОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СОЛЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 460000, Оренбург

Проведено экспериментальное исследование влияния солей тяжелых металлов (никеля, хрома, свинца и цинка), поступающих в организм энтерально, на морфологию кожи и ее производных (волосяные фолликулы и сальные железы). Эксперимент проведен на мышах линии C57BL/6 с использованием индукции цикла фолликула волоса посредством депиляции. При подострой интоксикации солями никеля, хрома и свинца выявлены признаки дистрофического анагена – эктопия гранул меланина в дермальный сосочек и перифолликулярную ткань, расширенные каналы волоса; длительность стадии анагена по сравнению с контролем не изменялась. При интоксикации солями никеля и свинца обнаружена инфильтрация мононуклеарами дермы и гиподермы. Ацетат свинца обусловил полнокровие капилляров дермы с последующим диапедезом эритроцитов и инфильтрацию дермы сидерофазами. В ходе проведенного иммуногистохимического исследования пролиферативной активности кератиноцитов покрова и производных кожи с использованием антител к Ki-67 выявлено значимое повышение по сравнению с контролем пролиферативной активности кератиноцитов при использовании раствора сульфата цинка и бихромата натрия и ее снижение при использовании раствора ацетата свинца.

Ключевые слова: тяжелые металлы; кожа; волосяной фолликул.

Для цитирования: Николаева Т.В., Полякова В.С., Сетко Н.П., Воронина Л.Г. Структурно-функциональная реорганизация кожи и ее производных при экспериментальной подострой интоксикации солями тяжелых металлов. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(6): 593–596. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-6-593-596>

Для корреспонденции: Николаева Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, доц. каф. дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, 460000, Оренбург. E-mail: orenderma@yandex.ru

Nikolaeva T.V., Polyakova V.S., Setko N.P., Voronina L.G.

STRUCTURAL-FUNCTIONAL REORGANIZATION OF SKIN AND ITS DERIVATIVES UNDER EXPERIMENTAL SUBACUTE OF INTOXICATION BY HEAVY METALS

Orenburg State Medical University, Orenburg, 460000, Russian Federation

There was executed an experimental study of the effect of salts of heavy metals (nickel, chromium, lead and zinc) entering the body by peroral route, on the morphology of the skin and its derivatives (hair follicles and sebaceous glands). The experiment was performed on C57BL/6 mice with the use of the induction of hair follicle cycle by depilation. Under the subacute intoxication with salts of nickel, chromium and lead, there were revealed such signs of a dystrophic anagen as ectopia of granules of melanin in the dermal papilla and perifollicular tissue, enlarged channels of the hair. The duration of the anagen stage if compared with the control did not change. Under the intoxication with salts of nickel and lead there was revealed infiltration by mononuclear dermis and hypodermis. Lead acetate gave rise in the capillary congestion of the dermis, followed by diapedesis of erythrocytes and infiltration of the dermis by siderophages. In the course of the immunohistochemical study of the proliferative activity of keratinocytes of the skin integument derivatives with the use of antibodies to Ki-67, there was revealed a significant increase of proliferative activity of keratinocytes in comparison with the control under the use of a solution of zinc sulphate and sodium dichromate and its decrease with the use of lead acetate solution.

Key words: heavy metals; skin; hair follicle.

For citation: Nikolaeva T.V., Polyakova V.S., Setko N.P., Voronina L.G. Structural-functional reorganization of skin and its derivatives under experimental subacute of intoxication by heavy metals. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(6): 593-596. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.1882/0016-9900-2017-96-6-593-596>

For correspondence: Tatyana V. Nikolaeva, MD, PhD, associate professor of the Department of Dermatovenerology of the Orenburg State Medical University, Orenburg, 460000, Russian Federation. E-mail: orenderma@yandex.ru

Information about authors:Nikolaeva T.V.: <http://orcid.org/0000-0003-2514-6332>; Polyakova V.S.: <http://orcid.org/0000-0003-4100-3630>;Setko N.P.: <http://orcid.org/0000-0001-6698-2164>; Voronina L.G.: <http://orcid.org/0000-0003-4834-8324>.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: 02 February 2016

Accepted: 13 May 2016

Введение

Одними из приоритетных загрязнителей окружающей среды являются тяжелые металлы [1–3]. Их влияние на различные органы и системы и участие в этиопатогенезе ряда заболеваний сегодня широко обсуждается в научной литературе. Имеется ряд работ, посвященных изучению влияния тяжелых металлов на кожу. Установлена этиопатогенетическая роль никеля, хрома, кобальта в развитии аллергического контактного дерматита при эпикутанном нанесении солей этих металлов на кожу [4, 5]. В модельном эксперименте на примере генетически предрасположенной к аутоиммунным реакциям линии крыс Brown Norway воспроизведена патогистологическая картина очаговой склеродермии при внутрикожном введении хлорида никеля [6]. Вместе с тем для токсичных металлов наиболее важными являются ингаляционный и энтеральный пути поступления [7]. Однако экспериментальных сведений о влиянии тяжелых металлов на кожу и ее производные при энтеральном поступлении единичны. В доступной литературе отсутствуют морфологические сведения о влиянии различных солей тяжелых металлов на кожу и ее производные и имеются лишь отдельные работы, в которых дана оценка воздействия на кожу высоких доз перорально вводимого цинка сульфата [8, 9]. Поэтому значительный интерес представляет изучение влияния солей тяжелых металлов на морфологию кожи и ее производных при энтеральном пути поступления.

Материал и методы

Для оценки особенностей биологического действия различных солей тяжелых металлов на морфологию кожи был проведен модельный эксперимент. Опыты выполнены на 50 мышах инбредной линии C57BL/6, самцах в возрасте 6–7 нед, с исходной массой 15–17 г, разделенных на четыре опытные и одну контрольную группу по 10 животных в каждой. В течение 14-дневного карантина лабораторные животные содержались в раздельных клетках при постоянном доступе к полноценному питанию и питьевой воде с 12-часовым чередованием дня и ночи. При выполнении исследований соблюдались «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» согласно приказу Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 и «Правила лабораторной практики в Российской Федерации»

(приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 № 267). На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. Выбор линии мышей C57BL/6 обусловлен имеющейся у этого вида животных строгой синхронизации фаз развития волосяного фолликула [10] и ассоциации анагена (фазы роста волосяного фолликула) с меланогенезом [11], что позволит исследовать влияние солей тяжелых металлов на волосяные фолликулы.

В течение первых 16 дней модельного эксперимента животные четырех опытных групп получали в качестве питьевой воды затравку растворами солей тяжелых металлов, концентрация которых в пересчете на металл составила 10 ПДК¹. Первая опытная группа (I группа) получала раствор сульфата никеля 0,0026 г/л (1 мг/л в пересчете на никель); вторая опытная группа (II группа) – раствор бихромата натрия двухосновного 0,001433 г/л (0,5 мг/л в пересчете на хром); третья опытная группа (III группа) – раствор ацетата свинца (трехводный) 0,00054 г/л (3 мг/л в пересчете на свинец); четвертая опытная группа (IV группа) – раствор сульфата цинка 0,1238 г/л (50 мг/л в пересчете на цинк). Контрольная группа мышей получала чистую питьевую воду. На 17-й день эксперимента животным всех групп под эфирным наркозом была проведена индукция анагена (стадия роста волосяного фолликула) путем депиляции волос с кожи спины (Paus и соавт., 1994) восковыми мини-полосками WaxStrips “Beauty formulas” (Drammock International LTD., Великобритания). Гистологически, функционально и макроскопически индуцированные депиляцией анагеновые фолликулы неотличимы от развивающихся спонтанно анагеновых фолликулов [10].

На 9-е сутки после депиляции 50% животных из каждой группы выводились из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Материалом для гистологического исследования явились образцы кожи спины, подвергнутой депиляции. Отбор исследуемого материала производился с межлопаточной области, паравертебрально, начиная от линии, соединяющей основания лопаток лабораторных животных. Размер образцов кожи составил 10 × 15 мм. Для проведения световой микроскопии об-

¹ СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения.

разцы кожи мышей после забора помещали в 10% нейтральный формалин и фиксировали при комнатной температуре в течение суток. После стандартной гистологической проводки материал заливали в парафин. Гистосрезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином Майера, эозином и по Ван-Гизону. Морфологические изменения в образцах кожи экспериментальных животных выявлялись путем сравнения с материалом контрольной группы. Оценка признаков дистрофии волосных фолликулов дана на основании предложенных М. Maurer [12] изменений, среди которых учитывали внемаксисные гранулы меланина и аномально раздутые каналы волоса. Оценка пролиферативной активности кератиноцитов покровного эпителия и производных кожи основывалась на изучении характера экспрессии ядерного антигена Ki-67 [13]. Использование Ki-67 в качестве маркера пролиферации обусловлено его экспрессией только делящимися клетками и быстрым распадом, исключающим его накопление и обнаружение в покоящихся клетках [14]. Определение экспрессии белка Ki-67 проведено на 9-е сутки после депиляции во всех опытных и контрольной группе. Для этого использован иммуногистохимический метод с применением кроличьих моноклональных антител к Ki-67 (clone SP6) (Cell marque, США). Визуализацию Ki-67-позитивных клеток производили согласно протоколу фирмы-производителя (Cell marque, США). Ki-67-позитивные клетки определяли по окрашенному в коричневый цвет ядру. Подсчет Ki-67-позитивных клеток и общего количества клеток проводили в 15 полях зрения при увеличении 600. Для каждого поля зрения рассчитывали индекс пролиферации, который представляет собой долю Ki-67-позитивных клеток к общему количеству клеток, выраженному в процентах [14], с последующим определением его средней арифметической и стандартной ошибки средней ($M \pm m$) для каждой группы. Статистически значимыми считали различия по показателю индекса пролиферации между группами при $p < 0,05$.

На 19-е сутки после депиляции из эксперимента выводили оставшиеся 50% мышей из каждой группы. Забор образцов кожи проводили описанным выше способом с подготовкой гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином Майера, эозином и по Ван-Гизону, для изучения на светооптическом уровне. Иммуногистохимический метод в этой серии опытов и в эти сроки не использовали.

Сроки вывода животных из эксперимента обусловлены стадиями цикла волосных фолликулов. На 9-е сутки после депиляции кожа мышей линии C57BL/6 содержит анагеновые (растущие) волосные фолликулы, в которых происходит выраженные пролиферативные процессы [10, 15]. На 19-е сутки после депиляции волосные фолликулы находятся в стадии катагена (переходная фаза), характеризующейся процессами инволюции волосного фолликула [10, 15].

Результаты

При интоксикации солями тяжелых металлов в коже отмечены морфологические изменения в эпидермисе, дерме, салньных железах и волосных фолликулах. Во всех группах обнаружены светооптические признаки позднего анагена (анагена VI), соответствующего 9-м суткам после депиляции – луковицы волос находятся в подкожной клетчатке, доходят до подкожной мышцы (*m. panniculus carnosus*), дермальный сосочек узкий, кончик стержня волоса выходит через эпидермис на поверхность кожи. Во всех опытных группах на 9-е сутки после депиляции выявлен ряд специфических морфологических изменений. В I опытной группе они характеризовались наличием гиперкератоза покровного эпителия и воронки волоса и обнаружением в дерме и подкожной клетчатке выраженной макрофагальной инфильтрации (рис. 1 на 2-й стр. обложки) и очагового фиброза. Волосные фолликулы в нескольких полях зрения были деформированы, отмечалась эктопия гранул меланина в дермальный сосочек (рис. 2 на 2-й стр. обложки) и перифолликулярную ткань.

Основными отличиями морфологической картины кожи во II опытной группе явились изменения салньно-волосного комплекса. Сальньные железы характеризовались многоклеточностью и увеличенными размерами. В волосных фолликулах отмечены вакуолизированные клетки в ростковой зоне, выраженный отек дермального сосочка (рис. 3 на 2-й стр. обложки), в отдельных волосных фолликулах отмечена эктопия немногочисленных

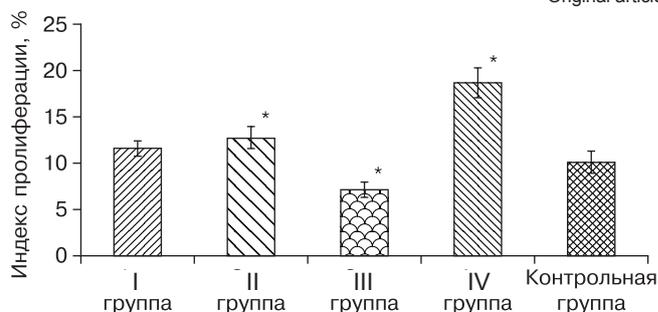


Рис. 6. Показатели индекса пролиферации у экспериментальных животных. Планки погрешностей отражают 95% доверительный интервал.

гранул меланина в полость дермального сосочка и периферическую часть фолликула волоса, располагаясь на границе с соединительнотканной оболочкой.

Морфологические изменения в III опытной группе характеризовались уменьшением рядов клеток внутреннего влагалища, ограничивающего раздутые каналы волоса, в которых свободно располагались стержни волос (рис. 4 на 2-й стр. обложки), а также полнокровие капилляров дермы (рис. 5 на 2-й стр. обложки). В IV опытной группе каких-либо выраженных морфологических изменений установлено не было.

Иммуногистохимическое исследование позволило установить статистически значимое превышение индекса пролиферации по сравнению с данными контрольной группы у животных, подвергавшихся воздействию сульфата цинка (IV опытная группа). В этой группе индекс пролиферации превышал данные контроля в 1,8 раза ($18,6 \pm 0,4\%$ в IV опытной группе против $10,1 \pm 0,3\%$ в контроле; $p < 0,05$). Различия в индексе пролиферации между контрольной группой и II опытной группой, получавшей бихромат натрия, также достигли статистической значимости ($12,7 \pm 0,3\%$ во II опытной группе; $p < 0,05$). В III опытной группе, подвергавшейся воздействию ацетата свинца, напротив, индекс пролиферации был в 1,4 раза ниже, чем в контрольной группе ($7,1 \pm 0,2\%$ в III опытной группе; $p < 0,05$). Статистически значимых различий в показателях индекса пролиферации между I опытной группой, получавшей сульфат никеля, и контролем обнаружено не было (рис. 6).

Иллюстрацией к приведенным выше данным является рис. 7 на 2-й стр. обложки, на котором видны экспрессирующие белок Ki-67 ядра кератиноцитов наружного корневого влагалища волоса, окрашенные в коричневый цвет.

На 19-е сутки после депиляции во всех экспериментальных группах были установлены характерные для позднего катагена светооптические признаки: наличие компактного шаровидного дермального сосочка, эпителиального тяжа, ниже которого определяется спавшаяся соединительнотканная оболочка фолликула волоса в виде “хвоста”. Однако при интоксикации никелем (I опытная группа) на 19-е сутки после депиляции наряду с характерными для позднего катагена волосными фолликулами обнаруживались волосные фолликулы с сохраняющимися гранулами меланина в матриксе волоса, что более соответствует начальным стадиям катагена. Отмечены характерные для каждой опытной группы специфические морфологические изменения. В I опытной группе установлено уменьшение рядов клеток покровного эпителия, который на большем протяжении представлен 1–2 рядами эпителиоцитов (в контрольной группе 2–3 клеточных ряда), частично с явлениями гидропической дистрофии. Сохранение преимущественно макрофагальной инфильтрации дермы и гиподермы и очагового фиброза. Во II опытной группе отмечено уменьшение рядов клеток покровного эпителия – на большем его протяжении он выглядел однородным. Сосочковый слой дермы характеризовался наличием фибротических изменений. Отмечено, что в коже преобладала гиподерма, на долю которой приходилось 30–50% всей ее толщи. В III опытной группе установлены умеренная лимфомакрофагальная инфильтрация в дерме и гиподерме, расширенные сосуды в дерме, диапедез эритроцитов и скопление сидерофагов в дерме.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что подострая интоксикация солями никеля, хрома, свинца и цинка не привела к изменению длительности стадии анагена волосяного фолликула ни в одной из экспериментальных групп по сравнению с контролем. Светооптические признаки анагена в опытных группах соответствовали контролю и признакам, характерным для линии мышей C57BL/6 [15]. Анализ данных проведенного исследования свидетельствует о том, что поступающие энтерально соли тяжелых металлов приводят к своеобразным морфологическим изменениям в коже. Наибольшим структурным изменениям подвергаются волосяные фолликулы, что, вероятно, связано с высокой пролиферативной активностью в фазу анагена. Несмотря на отсутствие нарушения длительности анагена, при подострой интоксикации солями таких тяжелых металлов, как никель и хром, обнаруживаются признаки дистрофического анагена. Они характеризуются появлением эктопических гранул меланина в дермальном сосочке и периферических отделах волосяного фолликула, в то время как в контрольной группе они локализованы в зоне матрикса. Внемаксимальное расположение гранул меланина может указывать на нарушение процессов взаимодействия между меланоцитами и кератиноцитами волосяного фолликула [16]. Среди других структурных нарушений отмечены отек дермального сосочка волосяного фолликула, характерный признак интоксикации бихроматом натрия, и расширенные каналы волоса, выявленные при энтеральном поступлении ацетата свинца. В покровном эпителии при воздействии солей тяжелых металлов также отмечены морфологические изменения. Установлено, что при интоксикации сульфатом никеля имеет место выраженный гиперкератоз покровного эпителия и воронки волоса. Энтеральное поступление этого токсиканта индуцирует приток мононуклеаров в дерму. При воздействии ацетата свинца поражаются сосуды дермы, которые отличаются выраженным полнокровием.

Проведение иммуногистохимического анализа для определения уровня экспрессии ядерного белка Ki-67 позволило обнаружить факт несоответствия уровня пролиферативной активности морфологическим изменениям на светооптическом уровне. Это продемонстрировано на примере интоксикации сульфатом цинка, при которой каких-либо структурных изменений установлено не было; в то же время именно при воздействии сульфата цинка зарегистрирован максимальный индекс пролиферации.

На 19-е сутки после депиляции во всех опытных группах стадия катагена наступила своевременно. Однако при интоксикации сульфатом никеля наряду с волосяными фолликулами, соответствующим контрольной группе, были обнаружены фолликулы с признаками, характерными для раннего катагена, что свидетельствует о задержке развития этой фазы при интоксикации никелем. Важно отметить, что выявленные на 9-е сутки после депиляции изменения сохранялись и усугублялись на 19-е сутки. Так, при интоксикации сульфатом никеля мононуклеарная инфильтрация дермы, выявленная на 9-е сутки после депиляции, сохранялась и на 19-е сутки после депиляции. При интоксикации ацетатом свинца сохранялось полнокровие сосудов дермы, которое к 19-м суткам после депиляции усугубилось диапедезом эритроцитов в дерму и ее инфильтрацией сидерофагами и мононуклеарами.

Заключение

Проведенное экспериментальное исследование позволило установить, что энтеральное поступление солей тяжелых металлов приводит к структурно-функциональной реорганизации кожи и ее производных. Морфологические изменения имеют свою специфику в зависимости от поступающего в организм животного тяжелого металла. Показано, что соли никеля, хрома и свинца приводят к формированию дистрофического анагена. Соединения никеля и свинца обуславливают приток в дерму и гиподерму мононуклеаров. Ацетат свинца вызывает полнокровие капилляров дермы с последующим диапедезом эритроцитов и инфильтрацией дермы сидерофагами. Тяжелые металлы изменяют пролиферативную активность кератиноцитов, что не всегда находит отражение в структурных изменениях кожи и ее производных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература (пп. 1, 3–6, 8–12, 15, 16 см. References)

2. Теплая Г.А. Тяжелые металлы как фактор загрязнения окружающей среды (обзор литературы). *Астраханский вестник экологического образования*. 2013; (1): 182–92.
7. Бурак Ж.М., Сукало А.В., Терехова Т.Н. Воздействие свинцовой интоксикации на человека и животных, влияние на развитие и функции зубочелюстной системы (обзор литературы). *Медицинский журнал*. 2005; (4): 10–3.
13. Бабиченко И.И., Ковязин В.А. *Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: Учебное пособие*. М.: РУДН; 2008.
14. Петров С.В., Райхлин Н.Т., ред. *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека*. 3-е изд. Казань: Титул; 2004.

References

1. Banerjee B.D., Chakraborti A., Suke S.G., Ahmed R.S., Tripathi A.K. Xenobiotic-induced immune alterations: Implications in health and disease. *Indian. J. Biochem. Biophys.* 2008; 45 (1): 7–15.
2. Teplaya G.A. Heavy metals as a factor of environmental pollution (review). *Astrakhanskiy vestnik ekologicheskogo obrazovaniya*. 2013; (1): 182–92. (in Russian)
3. Jan A.T., Azam M., Siddiqui K., Ali A., Choi I., Haq Q.M. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (12): 29592–630.
4. Anderson S.E., Meade B.J. Potential health effects associated with dermal exposure to occupational chemicals. *Environ. Health Insights*. 2014; 8 (Suppl. 1): 51–62.
5. Jenerowicz D., Silny W., Dańczak-Pazdrowska A., Polańska A., Osmola-Mańkowska A., Olek-Hrab K. Environmental factors and allergic diseases. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2012; 19 (3): 475–81.
6. Al-Mogairen S.M., Meo S.A., Al-Arfaj A.S., Hamdani M., Husain S., Al-Mohimed B. et al. Nickel-induced allergy and contact dermatitis: does it induce autoimmunity and cutaneous sclerosis? An experimental study in Brown Norway rats. *Rheumatol. Int.* 2010; 30 (9): 1159–64.
7. Burak Zh.M., Sukalo A.V., Terekhova T.N. Impact of lead poisoning on human and animal impact on the development and function of the teeth-jaw system (review). *Meditsinskiy zhurnal*. 2005; (4): 10–3. (in Russian)
8. Plonka P.M., Handjiski B., Popik M., Michalczyk D., Paus R. Zinc as an ambivalent but potent modulator of murine hair growth in vivo – preliminary observations. *Exp. Dermatol.* 2005; 14 (11): 844–53.
9. Plonka P.M., Handjiski B., Michalczyk D., Popik M., Paus R. Oral zinc sulphate causes murine hair hypopigmentation and is a potent inhibitor of eumelanogenesis in vivo. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155 (1): 39–49.
10. Paus R., Handjiski B., Eichmüller S., Czarnetzki B.M. Chemotherapy-induced alopecia in mice. Induction by cyclophosphamide, inhibition by cyclosporine A, and modulation by dexamethasone. *Am. J. Pathol.* 1994; 144 (4): 719–34.
11. Slominski A., Paus R., Costantino R. Differential expression and activity of melanogenesis-related proteins during induced hair growth in mice. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 96 (2): 172–9.
12. Maurer M., Handjiski B., Paus R. Hair growth modulation by topical immunophilin ligands: induction of anagen, inhibition of massive catagen development, and relative protection from chemotherapy-induced alopecia. *Am. J. Pathol.* 1997; 150 (4): 1433–41.
13. Babichenko I.I., Kovyazin V.A. *New Methods of Immunohistochemical Diagnostic of Tumor Growth: Textbook [Novye metody immunogistokhimicheskoy diagnostiki opukhlevogo rosta: Uchebnoe posobie]*. Moscow: RUDN; 2008. (in Russian)
14. Petrov S.V., Raykhlin N.T., eds. *Guidelines for the Immunohistochemical Diagnosis of Human Tumors [Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoy diagnostike opukhloley cheloveka]*. 3rd ed. Kazan: Titul; 2004. (in Russian)
15. Müller-Röver S., Handjiski B., van der Veen C., Eichmüller S., Foitzik K., McKay I.A. et al. A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 117 (1): 3–15.
16. Tobin D.J. Aging of the hair follicle pigmentation system. *Int. J. Trichology*. 2009; 1 (2): 83–93.