

*На правах рукописи*



Гармаева Дэнсэма Владимировна

**ХАРАКТЕРИСТИКА И КОРРЕКЦИЯ  
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КРАСНОГО  
КОСТНОГО МОЗГА, СЕЛЕЗЕНКИ, КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ  
ГИПОТИРЕОЗЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И В УСЛОВИЯХ СТРЕССА**

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология,  
фармакология и токсикология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Благовещенск 2025

Диссертационная работа выполнена в лаборатории животноводства Иркутского научно-исследовательского института сельского хозяйства – филиала Сибирского федерального научного центра агrobiотехнологий Российской академии наук

**Научный консультант:**

**Сиразиев Ромазан Закарьянович**

доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Бурятия, заслуженный работник высшей школы РФ, руководитель Территориального отделения по Республике Бурятия ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (ФГБУ «ВНИИЗЖ»)

**Официальные оппоненты:**

**Дерхо Марина Аркадьевна**

доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой естественно-научных дисциплин ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет»

**Пудовкин Николай Александрович**

доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой морфологии, патологии животных и биологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н. И. Вавилова»

**Лашин Антон Павлович**

доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры радиобиологии и биофизики имени академика А. Д. Белова факультета биотехнологии и экологии ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – Московской ветеринарной академии имени К. И. Скрябина»

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (ФГБНУ КНЦЗВ)

Защита диссертации состоится «30» сентября 2025 г. в 09 ч. 00 мин. на заседании диссертационного совета 35.2.013.01 в ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный аграрный университет» по адресу: 675005, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Политехническая, 86, корп. 1, ауд. 115.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Дальневосточный ГАУ» и на сайтах <http://www.dalgaу.ru>, <https://vak.minobrnauki.gov>. Отзывы на автореферат можно отправлять на e-mail: [dis35201301@dalgaу.ru](mailto:dis35201301@dalgaу.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Фёдорова Анастасия Олеговна

## 1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.** В Восточной Сибири на протяжении многих лет актуальной проблемой является дефицит йода в биосфере, имеющий местами более сложный характер, приводящий к возникновению гипотиреоза не только у населения, но и у животных (Покатилов Ю. Г. 1993; Николаева Л. А. 2011; Бабкина Т. Н; Ушакова Т. М. 2021). Гипотиреоз занимает второе место в мире как самое распространенное эндокринное заболевание (Hollowell J. G, et.al. 2002; Калинин А. П. 2009; Баранова Г. А. 2011; Pashkovska N. V. 2016; Taylor P. N. et al., 2018), оказывает существенное влияние практически на все органы и системы организма (Y. Bando et al. 2002; Гармаева С. Б. 2006; Козлов В. Н. 2006; Beon-Jun Kim et al. 2009; Ташенова Г. К. и др. 2016; Perez-Zepeda M. U. et al., 2022; Ильющенко А. К., Мачехина Л. В., Дудинская Е. Н., 2023). Недостаточное содержание гормонов щитовидной железы является причиной снижения основного обмена, термогенеза, активности ферментных систем, общего кровотока, развития муцинозного отека как у человека, так и у животных (Касаткина Э. П. 2003; Остапенко О. В. 2013; Klein I. 2013; Трошина Е. А., Сенюшкина Е. С., Терехова М. А. 2018). С этих позиций проблема гипотиреоза имеет глобальное значение не только в медицине, но и в ветеринарии. Изучение влияния йодной недостаточности на организм животных, в частности на функциональную активность щитовидной железы и периферическую кровь, привлекало внимание ряда исследователей: Балтухаева Т. А. (2006), Максимов А. Г. (2010), Полковниченко А. П. (2011), Краскова Е. В. (2017), Севрюков А. В. (2020).

В настоящее время в доступной литературе имеется недостаточное количество работ в ветеринарии, посвященных исследованию адаптационной пластичности структур щитовидной железы, морфофизиологическому состоянию крови, а также структурно-функциональной организации селезенки, кроветворных звеньев красного костного мозга в условиях йодной недостаточности при экспериментальном иммобилизационном стресс-воздействии.

Общеизвестно, что стрессорное воздействие мобилизует энергетические запасы, а гипотиреоз создает энергодефицит, но неизвестно, как это отразится на морфофункциональном состоянии разных звеньев системы крови, их резервных и компенсаторных свойствах, так как компенсаторные процессы являются частью разновидности адаптационных реакций и выражаются в возмещении нарушенных функций организма, за счет деятельности неповрежденных систем. Исследование данных вопросов является основой для поиска путей коррекции изменений в организме на фоне гипотиреоза, альтернативных или дополняющих общепринятую заместительную терапию основного заболевания.

Многих исследователей привлекают регуляторные пептиды в связи с их широким биологическим действием (Дыгай А. М. и др. 2004, 2012; Зохи-ров А. Н. и др. 2016; Гейн С. В., Баева Т. А., 2019). Одним из таких пептидов является синтетический аналог опиоидного нейропептида лей-энкефалина – даларгин, обладающий антигипоксическим, стресс-лимитирующим, анти-стрессорным свойствами (Ермак И. М. 2006; Тучак О., 2006; DeHaven-Hudkins D. L. et al., 2008; Кличханов Н. К. и др. 2010; Алексеенко С. А. 2010; Булгаков, С. А. 2009, 2016; Солин А. В., Ляшев Ю. Д., 2016; Гребенчиков О. А. и др., 2018; Серглиева М. У., Цибизова А. А., Самотруева М. А., 2023).

Несмотря на значительное количество исследований, подтверждающих свойства даларгина, отдельные механизмы его действия для коррекции изменений структурно-функциональной организации селезенки и морфофункционального состояния красного костного мозга, крови в условиях гипотиреоза при экспериментальном иммобилизационном стресс-воздействии остаются неизвестными. В связи с этим, исследование эффектов даларгина для коррекции выявленных нарушений выглядит перспективным.

**Цель исследования** – выявить особенности морфофункциональной реакции кроветворных звеньев красного костного мозга, селезенки, крови белых крыс с гипотиреозом в эксперименте при иммобилизационном стресс-воздействии, а также возможность коррекции выявленных нарушений посредством введения синтетического аналога опиоидного лей-энкефалина (даларгина).

В ходе исследования необходимо решить следующие задачи:

1. Определить у нестрессированных белых крыс с экспериментальным гипотиреозом массу тела животных и щитовидной железы, концентрацию тиреоидных гормонов, кортикостерона и изучить процессы липопероксидации в крови и селезенке.

2. Оценить у нестрессированных белых крыс с экспериментальным гипотиреозом морфофункциональное состояние щитовидной железы и селезенки после коррекции даларгином.

3. Выявить и сравнить у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом количественные изменения концентрации в крови тиреоидных гормонов, кортикостерона и процесса липопероксидации после коррекции даларгином.

4. Изучить влияние экспериментального гипотиреоза на эритроидное звено красного костного мозга и периферической крови, а также состояние красной пульпы селезенки у крыс.

5. Изучить влияние даларгина на эритроидное звено красного костного мозга и периферической крови, а также состояние красной пульпы селезенки у крыс при экспериментальном гипотиреозе.

6. Изучить влияние иммобилизационного стресса при экспериментальном гипотиреозе на эритроидное звено красного костного мозга, периферической крови и состояние красной пульпы селезенки у крыс.

7. Изучить влияние даларгина на эритроидное звено красного костного мозга, периферической крови и состояние красной пульпы селезенки у крыс при экспериментальном гипотиреозе под воздействием иммобилизационного стресса.

8. Изучить влияние экспериментального гипотиреоза на морфофункциональные изменения в лейкограмме, мегакариоцитарном и лейкоцитарном звеньях красного костного мозга у крыс.

9. Изучить влияние даларгина на морфофункциональные изменения в лейкограмме, мегакариоцитарном и лейкоцитарном звеньях красного костного мозга у крыс при экспериментальном гипотиреозе.

10. Изучить влияние иммобилизационного стресса при экспериментальном гипотиреозе на морфофункциональные изменения в лейкограмме, мегакариоцитарном и лейкоцитарном звеньях красного костного мозга у крыс.

11. Изучить влияние даларгина на количественные изменения в лейкограмме, мегакариоцитарном и лейкоцитарном звеньях красного костного мозга у крыс при экспериментальном гипотиреозе под воздействием иммобилизационного стресса.

**Научная новизна работы.** Впервые в эксперименте научно обосновано и экспериментально доказано корригирующее влияние даларгина (синтетического аналога опиоидного нейропептида лей-энкефалина) на морфофункциональное состояние кроветворных звеньев красного костного мозга, селезенки, крови при гипотиреозе в условиях экспериментального иммобилизационного стресс-воздействия.

Доказано, что после инъекций даларгина нормализовалась концентрация тиреоидных гормонов, снижался уровень кортикостерона в крови, корригировались процессы липопероксидации в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов, снижалась лимфатизация красного костного мозга, восстанавливалось костномозговое депо эритроцитов, нормализовался мегакариоцитопоэз, стимулировались нейтрофилопоэз, моноцитопоэз и фагоцитарная активность моноцитов (макрофагов).

Впервые определены положительное и отрицательное влияние экспериментального иммобилизационного стресс-воздействия при гипотиреозе. Положительное влияние проявлялось в увеличении содержания гормонов щитовидной железы в крови, уменьшении периода эозинопении, возрастании стойкости эритроцитов и нормализации их созревания, возрастании размеров селезеночных телец и их реактивных центров. Отрицательное влияние иммобилизационного стресс-воздействия заключалось в гиперактивации процессов липопероксидации, возрастании лимфатизации костного мозга, замедлении нейтрофило- и эозинофилопоэза.

В результате проведенного экспериментального исследования установлено, что введение даларгина нестрессированным гипотиреоидным крысам перед иммобилизационным стрессорным воздействием ослабляло стимуляцию процессов липопероксидации, снижало лимфатизацию костного мозга,

понижало в 2–3 раза гибель эритроцитов в селезенке, активировало эритропоэз, нейтрофилопоэз, центральный и периферический лимфопоэз, сдерживало замедление эозинофилопоэза.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Проведенные исследования существенно расширяют сведения о влиянии гипотиреоза в условиях иммобилизационного стресс-воздействия на морфофункциональное состояние кроветворных звеньев красного костного мозга, селезенки, крови и коррекцию выявленных изменений введением даларгина. Выявлено, что гипотиреоз оказывал существенное воздействие на эритроидное звено (ослабевала стойкость эритроцитов, усиливалась их гибель и опустошалось костномозговое депо в условиях лимфатизации костного мозга), тогда как лейкоцитарное звено поддерживало свой гемопоэтический потенциал, за исключением периферического лимфопоэза.

Отмечено позитивное влияние стресс-реакции на эритроидное звено гипотиреоидных крыс (увеличивалась стойкость эритроцитов, нормализовалось их созревание и костномозговое депо) и отрицательное влияние на лейкоцитарное звено (ограничивало нейтрофило- и эозинофилопоэз), но при этом снижалась депрессия периферического лимфопоэза, независимо от гиперактивации процесса липопероксидации.

В результате проведенного экспериментального исследования решена важная научная проблема – дистрессирования гипотиреоидных животных в различных стрессовых ситуациях с последующим переходом в прикладное направление на продуктивных животных. Доказано корригирующее влияние даларгина (синтетического аналога опиоидного нейропептида лей-энкефалина) на морфофункциональное состояние красного костного мозга, селезенки, крови у белых крыс с экспериментальным гипотиреозом в условиях иммобилизационного стресса, что является важным фундаментальным и научно-прикладным вкладом в разработку эффективных практических методов профилактики, терапии, коррекции в системе крови у животных с гипотиреозом. Полученные данные могут быть использованы в учебном процессе аспирантов, магистрантов биологических и ветеринарных факультетов; при написании научных статей, учебных пособий и монографий.

**Методология и методы исследований.** Методологической основой экспериментального диссертационного исследования явился анализ отечественной и зарубежной литературы, позволивший определить актуальность и новизну проведенного научного исследования. В работе использованы беспородные белые крысы, как традиционный и удобный объект для определения биологических закономерностей, так как по своему метаболизму они аналогичны всеядным сельскохозяйственным животным.

Согласно поставленным задачам, использовали модели экспериментального гипотиреоза и иммобилизационного стресса; цитологические, морфометрические, иммуноферментные, биохимические и статистические методы оценки, что позволило получить новые фундаментальные сведения в области морфологии, патологии животных.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Влияние гипотиреоза на морфофункциональное состояние щитовидной железы, красный костный мозг, селезенку, кровь и процессы липопероксидации белых крыс.
2. Влияние иммобилизационного стрессорного воздействия на морфофункциональное состояние щитовидной железы, крови, процессы липопероксидации, кроветворные звенья красного костного мозга белых крыс с гипотиреозом в эксперименте.
3. Реакция кроветворных звеньев красного костного мозга, крови, щитовидной железы и процесса липопероксидации при экспериментальном гипотиреозе в ответ на введение даларгина.
4. Показатели активности липопероксидации, щитовидной железы, крови, красного костного мозга при гипотиреозе в условиях иммобилизационного стресса и коррекции даларгином.
5. Реакция мегакариоцитарного и лейкоцитарного звеньев красного костного мозга, селезенки и крови у нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс после введения даларгина.

**Личный вклад автора в исследовании.** Автором проведены постановка эксперимента, обработка экспериментального материала и статистическая обработка результатов. Научный анализ и обсуждение результатов проведены совместно с научными консультантами: доктором биологических наук, профессором Р. З. Сиразиевым; доктором биологических наук, профессором Л. С. Васильевой. Биохимические и морфологические исследования проведены совместно с младшим научным сотрудником Н. Г. Макаровой, канд. биол. наук, доцентом О. А. Макаровой. Соавторы не имеют возражений против использования в данной работе материалов совместных исследований, что подтверждено справками.

**Степень достоверности и апробации результатов.** Экспериментальные исследования проведены на 190 беспородных белых крысах, доставленных из Научно-исследовательского института биофизики (г. Ангарск, Иркутская область). Степень достоверности полученных результатов подтверждена методами вариационной статистики. Результаты исследований после определения типа распределения вариационных рядов оценивали с помощью параметрических методов, где вычисляли среднюю арифметическую величину и ошибку средней арифметической. Достоверность различий между двумя средними арифметическими оценивали по критерию Стьюдента, затем определяли величину  $p$  (вероятность ошибки). При  $p < 0,05$  различия между средними арифметическими считали достоверными. Для решения задач применяли табличный процессор Excel и стандартный пакет Statistica версии 10.0. Используемые методики позволили решить поставленную цель и задачи, получить достоверные и доступные для анализа результаты. Выводы обоснованы и вытекают из анализа результатов исследования.

Основные положения диссертации доложены на международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инвазионной и инфекционной патологии животных» (Улан-Удэ, 2008); международной научно-практической конференции «Вклад молодых ученых в реализацию приоритетного национального проекта «Развитие агропромышленного комплекса» (Троицк, 2008); международной заочной научно-практической конференции «Естественные науки: актуальные вопросы и тенденции развития» (Новосибирск, 2011); международной научно-практической конференции «Современные проблемы гуманитарных и естественных наук» (Москва, 2012); XII международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной биологии и здоровья человека» (Николаев, 2012); III международной научно-практической конференции «Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки» (North Charleston, USA, 2014); международном университетском научном форуме (Канада, Торонто, ноябрь 2020); международной конференции «Агробизнес, экология, инженерия и биотехнологии» (Красноярск, 2020; 2021).

По теме экспериментального исследования опубликовано 30 научных работ, в том числе 17 работ в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ; 3 статьи в изданиях, индексируемых в системах цитирования Scopus.

**Практическая значимость работы и внедрение результатов.** Полученные данные используются в научно-исследовательской работе аспирантов, магистрантов, ветеринарных врачей, биологов при написании научных статей, монографий, соответствующих разделов учебных пособий по системе крови и внедрены в учебный процесс Бурятской ГСХА им. Ф. Р. Филиппова, Приморского государственного аграрно-технологического университета, Арктического государственного агротехнологического университета, государственных аграрных университетов Иркутска и Северного Зауралья.

Результаты внедрены в ООО МИП «Новоямское» и ОПХ «Элита» (Иркутского района Иркутской области). Они используются в деятельности Эхирит-Булагатской станции по борьбе с болезнями животных Иркутской области, ветеринарной клиники мелких животных ИП «Халташкин Роман Андреевич» Республики Бурятия.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 303 страницах компьютерного текста и состоит из введения, основной части (обзор литературы, собственные исследования, результаты исследований), заключения (выводы, практические предложения и рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования), списка сокращений. Иллюстрирующий материал состоит из 19 таблиц и 99 рисунков (в том числе микрофотографий). Библиография включает 527 источников, в том числе 170 иностранных источников.



## 2 СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальные исследования проведены на беспородных белых крысах в осенне-зимний период. В опыте использовали самцов крыс с исходным весом 180–200 г, доставленных из Научно-исследовательского института биофизики (г. Ангарск, Иркутская область). При проведении эксперимента крыс содержали в виварии, на стандартном пищевом рационе и свободном доступе к воде. На период проведения исследования придерживались принципов гуманности к лабораторным животным, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС).

После завершения работы крыс подвергали эфирной эвтаназии.

Согласно поставленным задачам все крысы были разделены на 6 групп, причем на каждый срок (2-е, 7-е и 28-е сутки) опыта использовали по 10 животных (рис. 1, 2).

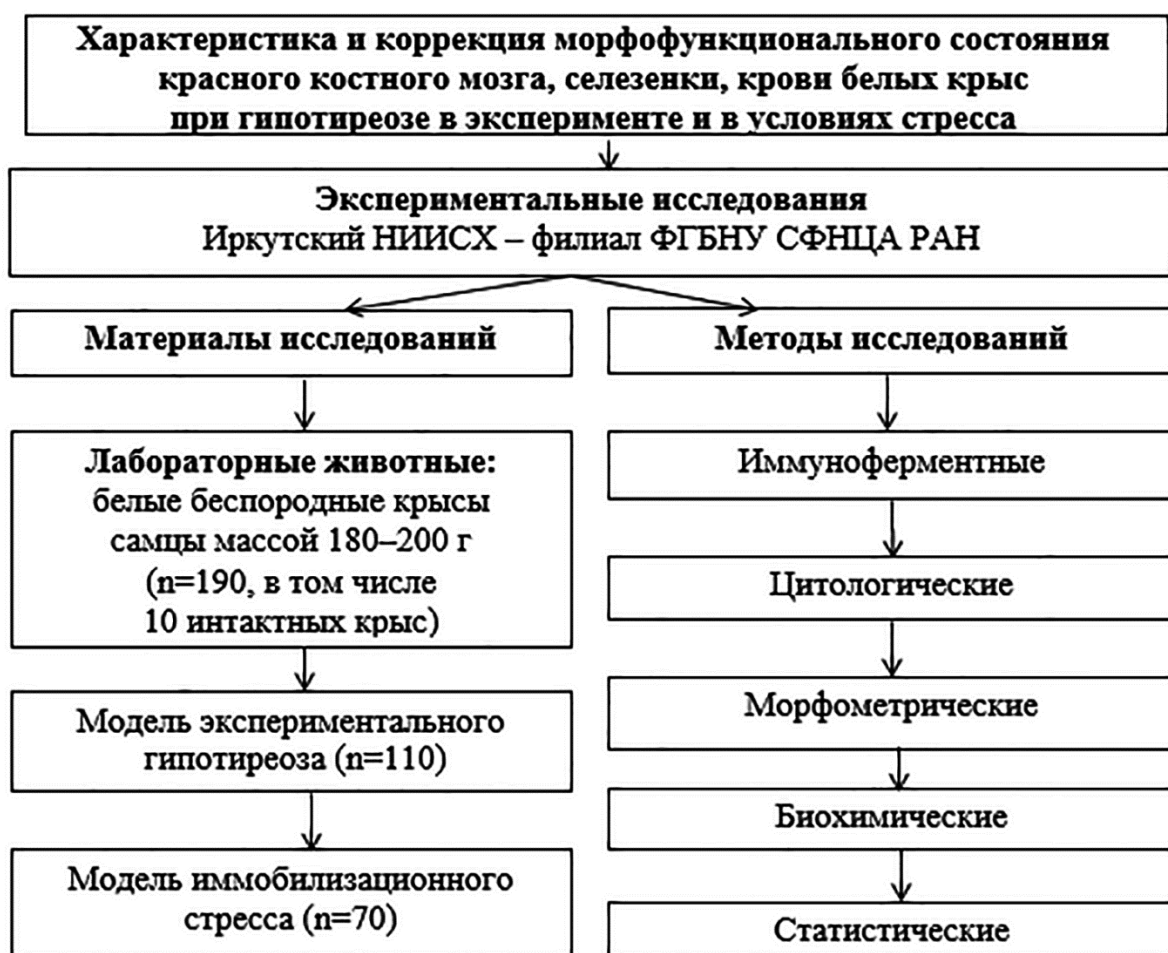


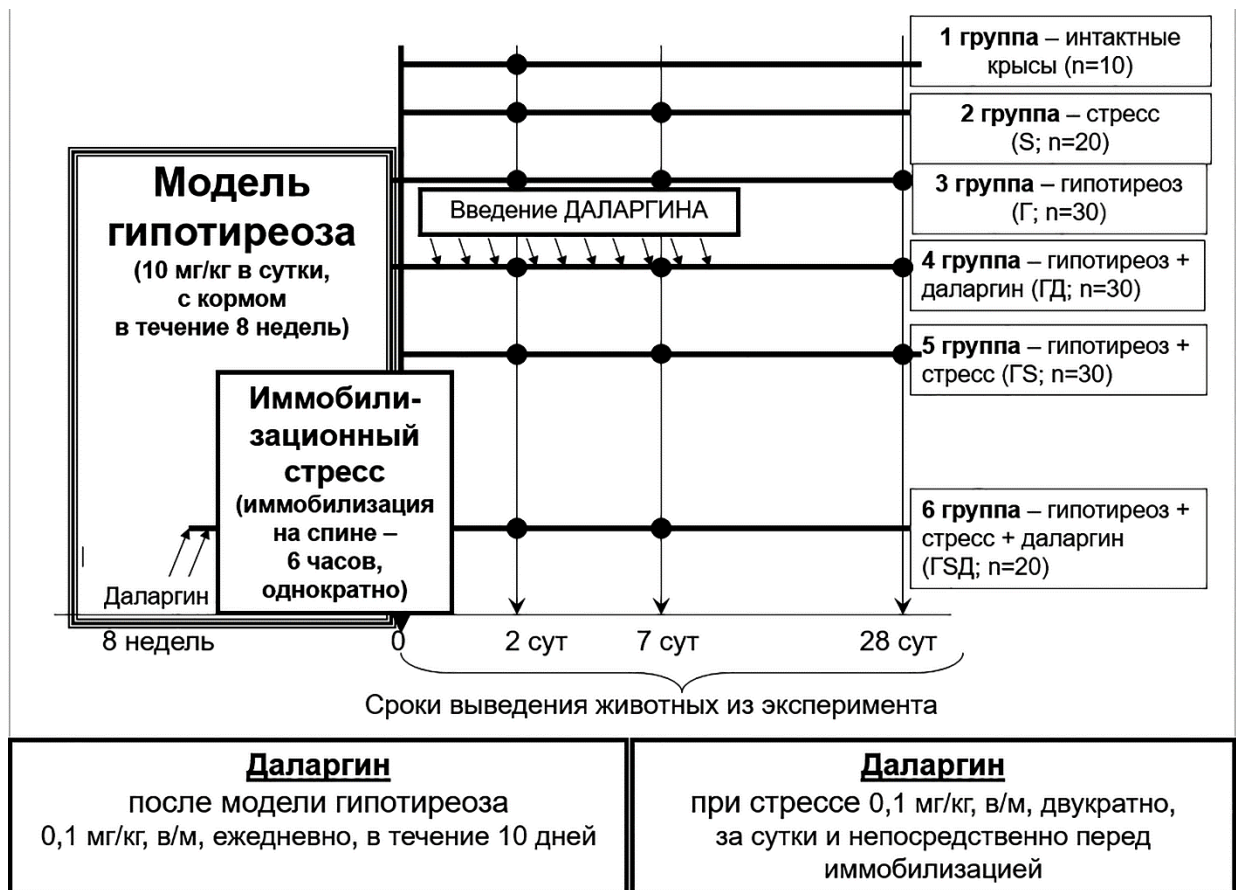
Рисунок 1 – Схема экспериментальных исследований

Все исследование проведено в три этапа.

На **первом этапе исследования** оценивали тиреоидный статус, концентрацию кортикостерона и процессы ПОЛ у крыс при низком содержании тиреоидных гормонов в условиях иммобилизационного стресс-воздействия и возможность их коррекции даларгинном.

**Второй этап** исследований заключался в выявлении структурно-функциональных изменений в эритроидном звене красного костного мозга, красной пульпе селезенки, крови при гипотиреозе в условиях иммобилизационного стресс-воздействия и оценке возможности их коррекции даларгинном.

На **третьем этапе** выявляли патоморфологические изменения в лейкограмме, мегакариоцитарном и лейкоцитарном звеньях красного костного мозга у нестрессированных крыс с гипотиреозом в условиях иммобилизационного стресс-воздействия и способность их коррекции даларгинном.



**Рисунок 2 – Дизайн исследования**

Первая группа (Инт.) – 10 крыс, которые оставались интактными, то есть не подвергались никаким воздействиям.

Вторая группа (S) – 20 крыс, которые подвергались только иммобилизационному стрессорному воздействию (6-часовая иммобилизация на спине).

Третья группа (Г) – 30 крыс, которым моделировали мерказолиловый гипотиреоз, а после окончания моделирования изучали нарушения, вызванные гипотиреозом.

Четвертая группа (ГД) – 30 крыс, которым моделировали гипотиреоз, а после окончания моделирования гипотиреоза вводили внутримышечно даларгин для определения возможности коррекции нарушений, вызванных гипотиреозом.

Пятая группа (ГС) – 30 крыс, которых после окончания моделирования гипотиреоза подвергали иммобилизационному стрессорному воздействию и изучали эффекты стресса, протекающего в условиях гипотиреоза.

Шестая группа (ГСД) – 20 крыс, которым после окончания моделирования гипотиреоза вводили даларгин, затем подвергали иммобилизационному стрессорному воздействию для выявления корригирующего антистрессорного действия даларгина.

У крыс имитировали *экспериментальный гипотиреоз* на протяжении 8-и недель по методике отечественных и зарубежных авторов путем ежедневного перорального введения синтетического тиреостатика – мерказолила в виде порошка в дозе 10 мг/кг массы тела (Almeida-Porada G., 2004; Кихтенко Э. М., 2006; Козлов В. Н., 2006). Животные получали препарат в составе обычного рациона корма.

*Иммобилизационный стресс* моделировали по методу Н. Selye – модель нервно-мышечного напряжения в течение 6 часов однократно (1960). Простота в работе с моделью иммобилизации, ее дешевизна, доступность и отсутствие повреждающих факторов для исследуемых объектов сделали эту модель приоритетной и целесообразной для проведения данной работы. Крыс фиксировали на операционном столике в горизонтальном положении на спине за все конечности в одно и тоже время суток (с 8 до 14 часов). Известно, что после иммобилизации стадия тревоги развивается в течение 36–39 часов. На протяжении этого времени отмечено повышение концентрации кортикостерона; эозинопения; формирование вторичной альтерации органов и тканей (стрессорные язвы желудка, очаги некрозов в печени, легких и др.). Стадия стресс-реакции – стадия резистентности развивается спустя 39 часов, в ее течении восстанавливается гомеостаз и нормализуется структурно-функциональное состояние органов (Малышев В. В., 1985; Ощепкова О. М., 1995).

Исследовали периферическую кровь, ККМ и селезенку. Периферическую кровь брали из хвостовой вены крыс; ККМ получали из бедренной кости. Затем извлекали и взвешивали щитовидную железу и селезенку. Селезенку делили на две части: одну часть использовали для биохимических исследований, а вторую для морфологических исследований. Материал для исследования брали: при гипотиреозе – через 2, 7 и 28 суток после окончания моделирования гипотиреоза; при иммобилизационном стрессе – через 2 суток после иммобилизации (переход стадии тревоги в стадию резистентности) и 7 суток (стадия резистентности).

Даларгин вводили 0,1 мг/кг внутримышечно: при гипотиреозе – после окончания моделирования гипотиреоза ежедневно в течение 10 дней; при иммобилизационном стресс-воздействии – два раза (за сутки до иммобилизационного стресс-воздействия и непосредственно перед иммобилизацией) (Макарова О. А., 2003).

*Цитологические методы.* В периферической крови определяли количество эритроцитов и лейкоцитов. По методу Яновского устанавливали осмотическую резистентность эритроцитов (Кост Е. А., 1975). Мазки крови и

костного мозга окрашивали по Паппенгейму (Кост Е. А., 1975). В мазках крови дифференцировали и подсчитывали количество микроцитов ( $d < 7$  мкм), нормоцитов ( $d < 7-8$  мкм) и макроцитов ( $d > 8$  мкм) на 100 эритроцитов, лейкограмму.

В мазках костного мозга подсчитывали миелограмму (на 1 000 клеток). Высчитывали индексы пролиферации (ИП) и созревания (ИС) по формулам для клеток эритропоэза (1), (2) и формулам (3), (4) для клеток миелопоэза (Васильева Л. С., Макарова О. А., 2001):

$$\text{ИП} = \frac{\text{ПроЭр} \times 0 + \text{БН} \times 1 + \text{ПН} \times 2}{\text{ПроЭр} + \text{БН} + \text{ПН}} \times \Sigma \quad (1)$$

$$\text{ИС} = \frac{\text{ПН} \times 0 + \text{ОН} \times 1 + \text{Эр} \times 2}{\text{ПН} + \text{ОН} + \text{Эр}} \times \Sigma \quad (2)$$

$$\text{ИП} = \frac{\text{МЦ} \times 0 + \text{ММЦ} \times 1}{\text{МЦ} + \text{ММЦ}} \times \Sigma \quad (3)$$

$$\text{ИС} = \frac{\text{ММЦ} \times 0 + \text{П} \times 1 + \text{С} \times 2}{\text{ММЦ} + \text{П} + \text{С}} \times \Sigma \quad (4)$$

где ПроЭр – проэритробласты; БН – базофильные нормобласты; ПН – полихроматофильные нормобласты; ОН – оксифильные нормобласты; Эр – зрелые эритроциты в костном мозге; МЦ – миелоциты; ММЦ – метамиелоциты; П – палочкоядерные гранулоциты; С – сегментоядерные гранулоциты;  $\Sigma$  – сумма всех клеток эритроидного ряда в формулах (1) и (2) и сумма всех клеток нейтрофильного или эозинофильного ростка в формулах (3) и (4).

Мегакариоцитопоз, базофило- и моноцитопоз оценивали по суммарному количеству клеток мегакариоцитарного, базофильного и моноцитарного ростков. Активность лимфопоза оценивали по количеству средних и больших лимфоцитов. Количество малых лимфоцитов характеризовало степень лимфатизации ККМ.

*Морфометрические методы.* Ткань селезенки фиксировали в 10-процентном нейтральном формалине и заливали в парафин. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали для морфометрических исследований гематоксилин-эозином; для выявления гемосидерина – по методу Перлса (Меркулов Г. А., 1969). Морфометрию срезов проводили с использованием окулярной сетки (Автандилов Г. Г., 1990) и системы анализа изображений (микроскоп «Olympus CX41», программное обеспечение «Image Scope Color»). В селезенке определяли объемную долю красной и белой пульпы в процентах, количество гемосидерина; затем пересчитывали в граммы.

*Иммуноферментные методы* (на системе ИФА) использовали для определения в сыворотке крови концентрации тиреоидных гормонов – тироксина свободного (свободный  $T_4$ ) и трийодтиронина (общий  $T_3$ ). Сыворотку получали путем центрифугирования цельной крови (взятой из сонной артерии после эфирной эвтаназии) при 2 500 об/мин в течение 15 минут. Свободный  $T_4$  более достоверно характеризует гормонпродуцирующую функцию

щитовидной железы, чем свободный  $T_3$ , так как  $T_4$  продуцируется только щитовидной железой, а основная доля  $T_3$  (80 %) образуется на периферии в результате дейодирования  $T_4$  и лишь 20 %  $T_3$  продуцируется щитовидной железой. Концентрацию кортикостерона в плазме крови определяли на биохимическом анализаторе «Scrun master» производства «Hospitex diagnostics» (Италия) с использованием стандартных наборов фирмы «Vital» (Санкт-Петербург).

*Биохимические методы.* В сыворотке крови и в надосадочной жидкости гомогената селезенки определяли содержание продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), а также антиоксидительную активность (АОА). Гомогенат тканей органа готовили на физиологическом растворе в пропорции 1:9. Содержание ДК определяли по методу Б. В. Гаврилова, М. И. Мишкорудной (1983) с помощью гептан-изопропаноловой смеси. Содержание МДА определяли по методу И. Д. Стальной и Т. Г. Гаришвили (1977) с помощью тиобарбитуровой кислоты (ТБК). Определение АОА проводили по методу Г. И. Клебанова (1988) с использованием модели желточных липопротеидов и оценивали по накоплению ТБК-активных продуктов после инициации ПОЛ.

*Методы статистического анализа.* Полученные цифровые данные обработаны статистически стандартными параметрическими методами с определением типа распределения вариационных рядов, вычислением средней арифметической величины ( $M$ ) и ее ошибки ( $m$ ). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента ( $t$ ) при доверительном интервале 95 %. Данные считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  (Ллойд Э., 1989; Кулаичев А. П., 1996; Медик В. А. и др., 2000). Для проведения анализа применяли табличный процессор Excel; для решения задач многомерной статистики (корреляционный анализ) – стандартный пакет Statistica 8.0.

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Тиреоидный статус и процессы липопероксидации при гипотиреозе и иммобилизационном стрессе и возможность их коррекции

После моделирования гипотиреоза крысам масса щитовидной железы (ЩЖ) увеличилась в 5,3 раза, но затем последовательно снизилась и к 28 суткам наблюдения превышала в 3,7 раза значение у интактных крыс (табл. 1). Влияния иммобилизационного стресс-воздействия на массу ЩЖ не выявлено. В то же время, у крыс с гипотиреозом обнаружено значительное снижение концентрации гормонов ЩЖ. При этом на 2 сутки наблюдения отмечено снижение в плазме крови  $T_3$  в 5 раз, свободного  $T_4$  в 6,5 раза (табл. 1).

Таблица 1 – Концентрация тиреоидных гормонов и кортикостерона в плазме крови у крыс с гипотиреозом; крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию, и крыс с эутиреозом, с введением и без введения даларгина ( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группа животных	Срок набл., суток	Масса тела, г	Масса ЩЖ, мг	$T_3$ , нМ/л	$T_4$ , нМ/л	Кортикостерон, нмоль/л
Инт.	–	165,8 $\pm$ 6,3	21,7 $\pm$ 4,01	2,5 $\pm$ 0,45	17,5 $\pm$ 1,1	92,88 $\pm$ 2,1
Г	2	214,1 $\pm$ 14,2 <sup>1</sup>	114,5 $\pm$ 8,3 <sup>1</sup>	0,5 $\pm$ 0,01 <sup>1</sup>	2,7 $\pm$ 1,1 <sup>1</sup>	178,5 $\pm$ 15,54 <sup>1</sup>
	7	228,5 $\pm$ 9,8 <sup>1</sup>	61,7 $\pm$ 4,8 <sup>1</sup>	0,8 $\pm$ 0,004 <sup>1</sup>	9,4 $\pm$ 0,4 <sup>1</sup>	396,17 $\pm$ 1,96 <sup>1</sup>
	28	241,2 $\pm$ 19,3	80,0 $\pm$ 14,1	0,97 $\pm$ 0,02 <sup>1</sup>	2,5 $\pm$ 0,5 <sup>1</sup>	196,18 $\pm$ 3,65 <sup>1</sup>
ГД	2	217,7 $\pm$ 11,6	48,3 $\pm$ 5,4 <sup>1,2</sup>	1,5 $\pm$ 0,8 <sup>1,2</sup>	11,9 $\pm$ 7,1 <sup>2</sup>	198,7 $\pm$ 5,85 <sup>1</sup>
	7	206,3 $\pm$ 8,5	50,0 $\pm$ 4,5 <sup>1,3</sup>	–	–	29,09 $\pm$ 0,21 <sup>1,2</sup>
	28	226,7 $\pm$ 6,2 <sup>1</sup>	23,3 $\pm$ 5,6 <sup>2</sup>	2,6 $\pm$ 0,3 <sup>2</sup>	15,9 $\pm$ 2,2 <sup>2</sup>	–
S	2	175,2 $\pm$ 6,02	20,0 $\pm$ 5,2	4,6 $\pm$ 1,2 <sup>1</sup>	28,7 $\pm$ 4,2 <sup>1,3</sup>	395,0 $\pm$ 12,08 <sup>1,3</sup>
	7	167,7 $\pm$ 6,7	25,0 $\pm$ 2,2	2,3 $\pm$ 0,2	20,3 $\pm$ 3,6 <sup>3</sup>	253,63 $\pm$ 19,2 <sup>1,3</sup>
GS	2	215,8 $\pm$ 13,9	111,0 $\pm$ 6,9 <sup>1,3</sup>	1,6 $\pm$ 0,23 <sup>2,3</sup>	5,6 $\pm$ 1,5 <sup>1,3</sup>	246,77 $\pm$ 15,65 <sup>1,2,3</sup>
	7	233,0 $\pm$ 10,9 <sup>3</sup>	51,7 $\pm$ 4,01 <sup>1,2,3</sup>	2,9 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,9 <sup>1,2,3</sup>	131,45 $\pm$ 0,41 <sup>1,2,3</sup>
	28	208,2 $\pm$ 25,3 <sup>3</sup>	58,3 $\pm$ 3,1 <sup>1,2</sup>	1,1 $\pm$ 0,7	9,5 $\pm$ 2,9 <sup>1,2</sup>	994,36 $\pm$ 25,49 <sup>1</sup>
GSD	2	228,0 $\pm$ 13,8	51,7 $\pm$ 4,8 <sup>1,2,3,4</sup>	1,4 $\pm$ 0,2 <sup>1,3</sup>	1,8 $\pm$ 0,3 <sup>1,3,4</sup>	280,64 $\pm$ 25,97 <sup>1,2</sup>
	7	238,2 $\pm$ 15,7	43,3 $\pm$ 4,9 <sup>1,3,4</sup>	3,2 $\pm$ 0,3	14,6 $\pm$ 2,02 <sup>1,3,4</sup>	314,39 $\pm$ 3,01 <sup>1,2</sup>
	28	–	–	–	–	127,62 $\pm$ 1,6 <sup>1,2</sup>
<sup>1</sup> отличие от интактных крыс при $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> отличие от крыс с эутиреозом при $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> отличие от крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию с введением даларгина (GSD) при $p < 0,05$ ; S – крысы с эутиреозом, GS – крысы с гипотиреозом после иммобилизационного стрессорного воздействия; GSD – стрессированные крысы с гипотиреозом после введения даларгина.						

К 7 суткам эксперимента уровень свободного  $T_4$  увеличился в 3,5 раза, затем вновь снизился, тогда как концентрация  $T_3$  медленно увеличивалась и к концу эксперимента (на 28 сутки) была в 2,6 раза меньше нормального значения.

У крыс, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию, независимо от тиреоидного статуса, в стадию тревоги стресс-воздействия содержание гормонов ЩЖ увеличилось в 3–6 раз в сравнении с исходным уровнем. Следует отметить, что при эутиреозе данный показатель соответствовал норме, а в условиях гипотиреоза был меньше в 5–6 раз. Очевидно, что данный положительный эффект иммобилизационного стресс-воздействия вызван метаболическим действием гормонов стресса (глюкокортикоидных и адрена-

лина). Уровень гормонов при эутиреозе нормализовался в стадию резистентности (на 7 сутки), а при гипотиреозе сохранялся меньше нормы до конца наблюдения (28 сутки).

У крыс с эутиреоидным статусом после иммобилизации на 2 сутки наблюдения в плазме крови концентрация кортикостерона выросла в 4,2 раза ( $p < 0,05$ ) по отношению к норме. К 7 суткам она снизилась, но превышала нормальное значение в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ; табл. 1).

У нестрессированных гипотиреоидных крыс на 2 сутки концентрация кортикостерона была в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) меньше в сравнении с животными с эутиреозом, при этом его уровень превышал норму в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ). К 7 суткам она увеличилась в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), а к концу эксперимента (28 сутки) снизилась до первоначального уровня (2 сутки).

У гипотиреоидных крыс после иммобилизационного стрессорного воздействия на 2 сутки наблюдения уровень кортикостерона вырос в 2,6 раза, к 7 суткам – снизился в 1,9 раза (по отношению к предыдущему сроку). При этом на 28 сутки он вновь увеличился в 5,3 раза (по отношению к интактным крысам), что оказалось в 2,5 раза больше, чем у крыс с гипотиреозом (табл. 1).

Таким образом, отмеченное возрастание концентрации кортикостерона в стадию стресс-реакции связано с активацией коры надпочечников. В стадию резистентности функциональная активность коры надпочечников снижалась и, как следствие, снижалась концентрация кортикостерона. К концу эксперимента (28 сутки) его возрастание вероятно связано с дополнительным стрессорным воздействием при гипотиреозе, который проявился в виде отсроченного стресса и явился сильным для организма, что вероятно из-за дефицита энергии при гипотиреозе.

Введение даларгина крысам с гипотиреозом нормализовало содержание тиреоидных гормонов в крови (табл. 1), а к концу наблюдения – и массу щитовидной железы. На 7 сутки наблюдения даларгин снижал концентрацию кортикостерона в 1,8 раза, тогда как у стрессированных крыс только поддерживал индуцированные стрессом эффекты – повышение уровня тиреоидных гормонов и уменьшение массы ЩЖ (табл. 1).

У стрессированных гипотиреоидных крыс под влиянием даларгина в стадию резистентности отмечена тенденция к возрастанию кортикостерона, что свидетельствует о смещении стресс-реакции; при этом на 28 сутки наблюдения выявлено его снижение в 2,5 раза. Из этого следует, что даларгин защищает организм от разрушительного воздействия стресса.

Процессы ПОЛ (табл. 2) у крыс с гипотиреозом активировались. Установлено замедление процесса превращения ДК в МДА. Это привело к накоплению ДК в селезенке и частичной их миграции в кровь; при этом содержание ДК в крови увеличилось в 2 раза, а в селезенке в 2,8 раза.

Таблица 2 – Концентрация диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и антиокислительная активность у крыс с гипотиреозом; крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стрессу, и крыс с эутиреозом с введением даларгина ( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группа живот-ных	Срок набл., сут.	ДК, мМ/л		МДА, мМ/л		АОА, усл. ед.	
		кровь	селезенка	кровь	селезенка	кровь	селезенка
Инт	–	10,6 $\pm$ 1,1	7,5 $\pm$ 0,2	5,02 $\pm$ 0,7	4,4 $\pm$ 0,01	0,4 $\pm$ 0,13	0,15 $\pm$ 0,02
Г	2	22,1 $\pm$ 1,4 <sup>1</sup>	7,2 $\pm$ 1,5	4,6 $\pm$ 0,4	3,8 $\pm$ 0,7	0,2 $\pm$ 0,07 <sup>3</sup>	0,2 $\pm$ 0,05
	7	20,2 $\pm$ 3,4 <sup>1</sup>	17,9 $\pm$ 1,96 <sup>1</sup>	5,25 $\pm$ 0,4	5,7 $\pm$ 0,5 <sup>1</sup>	0,4 $\pm$ 0,05	0,2 $\pm$ 0,04
	28	26,5 $\pm$ 3,7 <sup>1</sup>	21,1 $\pm$ 3,9 <sup>1</sup>	4,7 $\pm$ 0,12	6,9 $\pm$ 0,6 <sup>1</sup>	0,1 $\pm$ 0,05	0,24 $\pm$ 0,04 <sup>1</sup>
ГД	2	14,8 $\pm$ 1,1 <sup>1, 2</sup>	10,1 $\pm$ 0,6 <sup>1</sup>	5,2 $\pm$ 0,6	7,5 $\pm$ 0,2 <sup>1, 2</sup>	0,2 $\pm$ 0,06 <sup>1, 2</sup>	0,1 $\pm$ 0,01
	7	23,1 $\pm$ 2,1 <sup>1</sup>	26,5 $\pm$ 2,5 <sup>1, 2</sup>	4,4 $\pm$ 0,3	5,6 $\pm$ 0,6	0,2 $\pm$ 0,03 <sup>1, 2</sup>	0,2 $\pm$ 0,03
	28	19,4 $\pm$ 1,7 <sup>1</sup>	17,6 $\pm$ 2,02 <sup>1</sup>	7,2 $\pm$ 0,8 <sup>1, 2</sup>	5,1 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,06 <sup>2</sup>	0,25 $\pm$ 0,07
S	2	36,1 $\pm$ 2,4 <sup>1, 2</sup>	34,5 $\pm$ 1,4 <sup>1</sup>	3,81 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 0,3 <sup>4</sup>	0,4 $\pm$ 0,04	0,3 $\pm$ 0,01 <sup>1</sup>
	7	38,1 $\pm$ 1,3 <sup>1, 2</sup>	26,8 $\pm$ 1,3 <sup>1</sup>	4,64 $\pm$ 0,4 <sup>4</sup>	5,3 $\pm$ 0,3 <sup>1</sup>	0,6 $\pm$ 0,1 <sup>4</sup>	0,3 $\pm$ 0,06 <sup>1</sup>
GS	2	32,2 $\pm$ 0,9 <sup>1, 2</sup>	21,7 $\pm$ 1,2 <sup>1, 2, 3</sup>	5,4 $\pm$ 0,5 <sup>3</sup>	6,0 $\pm$ 0,6 <sup>1, 2, 3</sup>	0,4 $\pm$ 0,04 <sup>2</sup>	0,2 $\pm$ 0,1
	7	36,7 $\pm$ 2,5 <sup>1, 2</sup>	31,1 $\pm$ 3,3 <sup>1, 2</sup>	3 $\pm$ 0,3 <sup>1, 2, 3, 4</sup>	6,5 $\pm$ 0,5 <sup>1</sup>	0,3 $\pm$ 0,04 <sup>3</sup>	0,23 $\pm$ 0,05
	28	47,4 $\pm$ 2 <sup>1, 2</sup>	33,3 $\pm$ 2 <sup>1, 2</sup>	1,3 $\pm$ 0,13 <sup>1, 2</sup>	7,4 $\pm$ 0,3 <sup>1</sup>	0,6 $\pm$ 0,1 <sup>2</sup>	0,3 $\pm$ 0,1
GSD	2	20,5 $\pm$ 1,1 <sup>1, 3, 4</sup>	22,0 $\pm$ 0,4 <sup>1, 2, 3</sup>	4,5 $\pm$ 0,2	5,5 $\pm$ 0,4 <sup>2, 3</sup>	0,3 $\pm$ 0,07 <sup>2, 3</sup>	0,2 $\pm$ 0,04 <sup>3</sup>
	7	22,6 $\pm$ 3,1 <sup>1, 2, 3, 4</sup>	25,0 $\pm$ 3,2 <sup>1</sup>	6,6 $\pm$ 0,7 <sup>3</sup>	5,8 $\pm$ 0,3 <sup>1</sup>	0,3 $\pm$ 0,04 <sup>2, 3</sup>	0,4 $\pm$ 0,1 <sup>1, 2</sup>
<sup>1</sup> отличие от интактных крыс при $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> отличие от крыс с эутиреозом (S) при $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> отличие от крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию с введением даларгина (GSD) при $p < 0,05$ .							

На протяжении месяца наблюдений (28 суток) не обнаружено изменений содержания МДА в крови, что было в пределах нормы. В то же время, концентрация МДА в селезенке начала возрастать с 7-х суток наблюдения, и к 28 суткам она оказалась в 1,6 раза больше нормального значения. Динамика АОА в крови проявила волнообразный характер с преобладанием периодов уменьшения (на 2 и 28 сутки), а в селезенке сначала сохранялась в диапазоне нормы, затем увеличилась в 1,6 раза. Из этого следует, что АОА была более высокой в селезенке, в сравнении с кровью.

Иммобилизационный стресс, независимо от тиреоидного статуса, на протяжении всего исследования (28 суток) стимулировал процессы ПОЛ. Следует отметить, что в условиях гипотиреоза процессы ПОЛ уже имели высокий уровень активности. В то же время, выявлено увеличение уровня ДК в крови и в селезенке, начиная уже со 2-х суток наблюдения и до 28 суток эксперимента, что впоследствии оказалось в 4,5 и 4,4 раза (соответственно) выше нормы. Кроме того, снизилась концентрации МДА в крови к 7 суткам наблюдения и к концу эксперимента (28 сутки) оказалась в 3,7 раза меньше нормы. При этом в селезенке в течение всего экспериментального исследования (28 суток) выявлено прогрессивное возрастание концентрации МДА, что



Группа животных	Срок, сут.	Показатели					
		ОРЭ, $\times 10^{12}/\text{л}$	эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$	анизоцитоз			лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$
				нормоциты $d=7-8 \text{ мкм}$	микроциты $(d < 7 \text{ мкм})$	макроциты $(d > 8 \text{ мкм})$	
Инт.	—	$5,1 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,2$	$4 \pm 0,005$	$0,5 \pm 0,006$	$0,93 \pm 0,008$	$11,8 \pm 1,01$
Г	2	$2,4 \pm 0,7^{1,3}$	$6,3 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,9$	$0,7 \pm 0,1^1$	$1,2 \pm 0,3$	$13,1 \pm 1,4^3$
	7	$2,4 \pm 0,4^1$	$6,5 \pm 0,2^1$	$6,02 \pm 0,3^1$	$0,09 \pm 0,05^1$	$0,3 \pm 0,04^1$	$10,6 \pm 0,7^{3,4}$
	28	$2,5 \pm 0,5^1$	$6,3 \pm 0,13^1$	$4,5 \pm 0,3$	$1,04 \pm 0,1^1$	$0,7 \pm 0,2^1$	$11,7 \pm 1,8$
ГД	2	$0,7 \pm 0,25^{2,4}$	$5,5 \pm 0,2^2$	$4,2 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2^{1,2}$	$8,8 \pm 0,98^{2,3,4}$
	7	$0,2 \pm 0,05^{2,3,4}$	$6,4 \pm 0,3^1$	$4,0 \pm 0,13$	$0,6 \pm 0,1^{1,2}$	$0,6 \pm 0,1^{1,2}$	$8,6 \pm 0,4^{1,2,3,4}$
	28	$3,6 \pm 0,9$	$6,5 \pm 0,5^1$	$3,8 \pm 0,3$	$0,14 \pm 0,04^{1,2}$	$1,2 \pm 0,3^{1,2}$	$9,1 \pm 0,9^1$
S	2	$0,3 \pm 0,6^{1,2,4}$	$4,8 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,2$	$23,8 \pm 0,7^{1,2,4}$
	7	$2,2 \pm 0,5^1$	$5,5 \pm 0,7$	$3,3 \pm 0,3$	$0,2 \pm 0,2^1$	$2 \pm 0,4^1$	$25,7 \pm 0,5^{1,2,4}$
ГС	2	$2,3 \pm 0,2^{1,2,3,4}$	$6 \pm 0,2^{1,2,3,4}$	$4,1 \pm 0,01^4$	$0,6 \pm 0,006^{3,4}$	$1,4 \pm 0,01^{1,3,4}$	$11,5 \pm 0,7^3$
	7	$4,2 \pm 0,6^{2,3,4}$	$5,4 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,06^4$	$0,4 \pm 0,003^{2,3,4}$	$1,0 \pm 0,007^{2,3,4}$	$8,2 \pm 1,2^{1,2,3,4}$
	28	$3,03 \pm 0,6^1$	$6,3 \pm 0,6^1$	$4,8 \pm 0,009$	$0,59 \pm 0,007^2$	$1,0 \pm 0,01^2$	$14,2 \pm 3,8$
ГСД	2	$2,7 \pm 0,5^3$	$4,5 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,005$	$0,7 \pm 0,02^3$	$0,4 \pm 0,005^{1,2,3}$	$12,6 \pm 0,8^3$
	7	$2,2 \pm 0,7^1$	$6 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,007$	$0,5 \pm 0,006^{2,3}$	$0,8 \pm 0,01^{2,3}$	$14,4 \pm 1,3^{2,3}$

<sup>1</sup> отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> отличие от стрессированных крыс с эутиреозом (S) при  $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> отличие от крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию с введением даларгина (ГСД) при  $p < 0,05$ .

Масса красной пульпы селезенки к 7 суткам наблюдения увеличилась в 1,24 раза и оставалась без изменений. Тогда как масса гемосидерина уменьшилась в 1,6 раза, затем вновь увеличилась и к концу наблюдения (28 сутки) в 3,9 раза превышала норму (табл. 4). При этом ОРЭ сохранялась низкой. Все эти изменения стимулировали гетеробластический путь эритропоэза, что привело к макроцитозу в крови на 2 сутки наблюдения. К 7 суткам эксперимента в крови развивался эритроцитоз, при этом обнаружено возрастание численности нормоцитов. К 28 суткам наблюдения количество этих клеток существенно снизилось, но увеличивалась численность микроцитов и нормализовалось количество макроцитов. Выявленные нарушения непосредственно связаны с реакцией на гипотиреоз красного костного мозга (ККМ).

На протяжении всего исследования снизились в 1,3 раза индекс пролиферации (ИП) и в 2,1 раза индекс созревания (ИС) клеток эритроцитарного звена. Кроме того, выявлено уменьшение в 1,9 раза депо зрелых эритроцитов в отличие от нормы. Из этого следует, что компенсаторные и резервные возможности красного костного мозга уменьшились и к 28 суткам наблюдения истощились (табл. 5).

Влияние иммобилизационного стресс-воздействия на эритроидное звено у крыс с *эутиреоидным статусом и гипотиреозом* отличалось. Так, при эутиреозе в стадию тревоги стресса (2 сутки наблюдения) резко снизилось ОРЭ; в селезенке усилилось разрушение эритроцитов, что подтверждается возрастанием в 2,6 раза численности гемосидерина в КП селезенки в сравнении с интактными животными (табл. 5); замедлились пролиферация и созревание клеток эритрона; истощился костномозговой резерв зрелых эритроцитов. В стадию резистентности (7 сутки наблюдения) у крыс с эутиреозом увеличилось ОРЭ, снизилась в 2 раза гибель эритроцитов, затормозился эритропоэз и продолжалось истощение костномозгового депо зрелых эритроцитов. У *гипотиреоидных крыс, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию*, зарегистрировано замедленное снижение ОРЭ и незначительное разрушение эритроцитов.

Так, на 2 сутки наблюдения количество гемосидерина в КП селезенки было в диапазоне нормального значения. Однако, на 7 сутки эксперимента увеличилась в 2 раза численность гемосидерина (в сравнении со 2 сутками наблюдения), что стало основанием для увеличения в 1,7 раза массы КП селезенки и стимуляции эритропоэза по гетеробластическому пути, а также увеличению костномозгового депо зрелых эритроцитов. К концу исследования (28 сутки) интенсивность гибели эритроцитов не снизилась, сохранилось костномозговое депо зрелых эритроцитов, которое в 2 раза превышало депо у крыс с эутиреозом и нестрессированных крыс с гипотиреозом (табл. 5).

Таблица 4 – Показатели состава селезенки и массы гемосидерина в ней у крыс с гипотиреозом и крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию, с введением и без введения даларгина (n=10 в каждом сроке)

Группа живот-ных	Срок набл., сут.	Масса селезенки, г	Масса красной пульпы, абс. г	Масса белой пульпы, абс. г	Размер тельца $d$ , мкм	Реактивный центр $d$ , мкм	Масса гемосидерина, г	
							красная пульпа	белая пульпа
Инт.	–	0,97±0,11	0,74±0,02	0,23±0,02	296,8±9,1	165,0±6,8	0,08±0,01	0,016±0,0014
Г	2	0,94±0,06	0,74±0,02	0,2±0,02	216,1±10,4 <sup>1, 3</sup>	111,5±6,1 <sup>1, 3, 4</sup>	0,28±0,02 <sup>1</sup>	0,059±0,0042 <sup>1</sup>
	7	1,11±0,007	0,92±0,02 <sup>1</sup>	0,19±0,02	255,0±5,7 <sup>1, 3</sup>	104,3±3,5 <sup>1, 3, 4</sup>	0,17±0,02 <sup>1</sup>	0,074±0,0061 <sup>1</sup>
	28	1,22±0,1	0,97±0,03 <sup>1</sup>	0,25±0,03	213,6±5,2 <sup>1</sup>	87,6±2,3 <sup>1</sup>	0,31±0,02 <sup>1</sup>	0,071±0,0039 <sup>1</sup>
ГД	2	0,95±0,08	0,76±0,02	0,19±0,02	175,6±3,7 <sup>1, 2</sup>	74,4±2 <sup>1, 2, 4</sup>	0,21±0,01 <sup>1, 2</sup>	0,032±0,0021 <sup>1, 2</sup>
	7	0,92±0,07 <sup>2</sup>	0,73±0,02 <sup>2</sup>	0,19±0,02	212,5±4,6 <sup>1, 2, 3</sup>	88,0±2,3 <sup>1, 2, 3, 4</sup>	0,26±0,02 <sup>1, 2</sup>	0,046±0,0032 <sup>1, 2</sup>
	28	0,94±0,07	0,75±0,02 <sup>2</sup>	0,19±0,02 <sup>2</sup>	213,0±5,6 <sup>1</sup>	89,1±3 <sup>1</sup>	0,17±0,01 <sup>1, 2</sup>	0,041±0,0017 <sup>1, 2</sup>
S	2	0,92±0,05	0,8±0,02	0,12±0,02 <sup>1</sup>	182,6±5,5 <sup>1, 2</sup>	73,2±2,7	0,21±0,01 <sup>1</sup>	0,037±0,0027 <sup>1</sup>
	7	0,85±0,09	0,7±0,02	0,14±0,02 <sup>1</sup>	189,3±6 <sup>1, 2</sup>	75,0±2,1	0,11±0,01	0,0289±0,0019 <sup>1</sup>
ГС	2	0,67±0,08 <sup>2, 3</sup>	0,53±0,01 <sup>1, 2, 3, 4</sup>	0,14±0,01 <sup>1, 2</sup>	192,5±55,5	84,5±26,8 <sup>1</sup>	0,09±0,01 <sup>2, 3, 4</sup>	0,0195±0,0014 <sup>1, 2, 3</sup>
	7	1,12±0,14	0,91±0,02 <sup>1, 3</sup>	0,2±0,02 <sup>4</sup>	189,0±52,4	67,4±18 <sup>1</sup>	0,19±0,01 <sup>1, 3, 4</sup>	0,053±0,0034 <sup>1, 2, 3, 4</sup>
	28	0,98±0,21	0,82±0,02 <sup>1, 2</sup>	0,16±0,02 <sup>1, 2</sup>	168,0±58,5	68,1±23,6 <sup>1</sup>	0,2±0,02 <sup>1, 2</sup>	0,044±0,0027 <sup>1, 2</sup>
ГСД	2	0,73±0,05 <sup>2, 3</sup>	0,61±0,01 <sup>1, 2, 3</sup>	0,12±0,01 <sup>1, 2</sup>	194,3±9,1 <sup>1</sup>	66,3±2,6 <sup>1, 2</sup>	0,12±0,01 <sup>1, 2, 3</sup>	0,0191±0,0011 <sup>1, 2, 3</sup>
	7	1,3±0,16 <sup>3</sup>	1,0±0,03 <sup>1, 3</sup>	0,3±0,03 <sup>3</sup>	201,0±6,8 <sup>1, 2</sup>	77,8±3,3 <sup>1, 2</sup>	0,06±0,03 <sup>2</sup>	0,0586±0,0041 <sup>1, 3</sup>
<sup>1</sup> отличие от интактных крыс при $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> отличие от крыс с эутиреозом (S) при $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> отличие от стрессированных крыс с гипотиреозом после инъекций даларгина (ГСД) при $p < 0,05$ ; ГС – крысы с гипотиреозом, подвергнутые иммобилизационному стресс-воздействию.								

Введение даларгина крысам с гипотиреозом, независимо от мощного ослабления ОРЭ, активировало эритропоэз по гомобластическому пути, что дало возможность сохранения костномозгового резерва эритроцитов и их количества в периферической крови без признаков анизоцитоза. Под действием даларгина у стрессированных гипотиреоидных крыс значительно снижалась гибель эритроцитов в селезенке, активировалась пролиферация и созревание клеток эритропоэза по гомобластическому пути и нормализовалась численность и состав эритроцитов периферической крови.

Таким образом, даларгин оказал позитивное действие на картину красной крови у крыс с гипотиреозом и крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стрессорному воздействию.

### **3.3 Нарушение тромбоцитопоэза, миелопоэза и состава гранулоцитов в периферической крови в условиях экспериментального гипотиреоза и иммобилизационного стресс-воздействия и возможность их регулирования даларгином**

На протяжении всего экспериментального исследования (28 суток) у крыс с гипотиреозом возрастала в 1,5 раза численность мегакариоцитов в ККМ (табл. 5). В то же время, у *крыс с эутиреозом после иммобилизационного стресса* увеличилось содержание мегакариоцитов в 1,5–1,7 раза (соответственно на 2 и 7 сутки наблюдения).

У *стрессированных крыс с гипотиреозом* численность мегакариоцитов изменялась волнообразно: на 2 сутки наблюдения количество данных клеток снизилось в 1,2 раза; к 7 суткам эксперимента оно возрастало и превышало в 2,3 раза норму, а к 28 суткам наблюдения вновь снизилось и оказалось в диапазоне нормы (табл. 5).

У *крыс с гипотиреозом* в течение всего исследования абсолютная численность лейкоцитов в периферической крови не изменялась и сохранялась в диапазоне нормального значения.

У *крыс с гипотиреозом после иммобилизационного стресс-воздействия* зарегистрирована непродолжительная лейкопения, в отличие от лейкоцитоза, обнаруженного при эутиреозе (табл. 3).

Таблица 5 – Показатели эритропоэза и мегакариоцитопоэза у крыс с гипотиреозом и крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стрессорному воздействию, с введением и без введения даларгина (из 1 000 клеток, n=10 в каждом сроке)

Группа животных	Срок набл., сут.	Бласты	Про-эритробласты	Базоф. нормобласты	Полихром. нормобласты	Оксифил. нормобласты	Зрелые эритроциты	ИП	ИС	Мегакариоциты
Инт.	–	141,3±17,5	24,7±4,6	58,3±8,7	86,0±12,0	10,5±2,3	419,7±41,8	83,6±8,2	98,6±7,6	1,2±0,2
Г	2	135,7±14,2	17,3±2,6	62,0±6,4	46,3±5,1 <sup>1</sup>	3,5±0,7 <sup>1</sup>	582,5±21,4 <sup>1</sup>	87,03±2,5	131,5±4,5	1,5±0,3
	7	110,0±13,7	20,2±4,3	69,0±3,2	84,6±7,2	5,6±2,5	346,0±22,0	72,3±5,1	84,0±4,2	1,8±0,4
	28	136,4±13,4	21,4±3,0	65,4±6,6	150,0±8,0 <sup>1</sup>	7,2±0,9	182,2±9,4 <sup>1</sup>	66,0±1,7 <sup>1</sup>	46,5±1,8 <sup>1</sup>	1,8±0,2 <sup>1</sup>
ГД	2	99,3±8,2 <sup>1</sup>	12,5±1,4 <sup>1</sup>	78,7±6	110,0±6,5 <sup>2</sup>	7,2±1,5 <sup>2</sup>	371,3±21,0 <sup>2</sup>	86,7±3,0	89,0±4,0 <sup>2</sup>	1,0±0,0 <sup>2</sup>
	7	106,2±5,3	9,7±0,6 <sup>1, 2</sup>	56,3±5	114,5±6,1 <sup>2</sup>	6,5±1,2	375,3±34,3	89,0±5,0	86,0±6,4	1,0±0,0 <sup>2</sup>
	28	83,8±6,5 <sup>1, 2</sup>	14,2±2,5	88,0±13	131,2±8,0 <sup>1</sup>	10,7±1,0 <sup>2</sup>	443,2±30,0 <sup>2</sup>	103,7±3,0 <sup>2</sup>	105,0±5,3 <sup>2</sup>	1,3±0,2 <sup>2</sup>
S	2	185,4±16,0	23,0±5,4	81,6±11	74,0±10,3	9,6±3,0	331,4±18,5	67,4±3,3	84,0±1,7	1,8±0,2 <sup>1</sup>
	7	144,3±5,4	17,3±2,7	84,2±4,8 <sup>1</sup>	120,7±11,0	4,3±1 <sup>1</sup>	222,7±21,8 <sup>1</sup>	65,6±2,0	58,0±51,0 <sup>1</sup>	2,0±0,4
ГС	2	123,3±6 <sup>2</sup>	8,6±0,8 <sup>1, 2, 3</sup>	29,7±4,5 <sup>1, 2, 3</sup>	43,7±5,6 <sup>1, 3</sup>	2±1,1 <sup>1, 3</sup>	572,7±17,0 <sup>1, 3</sup>	93,5±1,2	122,0±3,1	1,0±0,0 <sup>2</sup>
	7	110,0±8,5	14,7±2,4	83,0±7,2	128,5±8,3 <sup>1, 2</sup>	11,5±1,8 <sup>3</sup>	402,0±21,0 <sup>3</sup>	96,3±3,4	96,1±3,7	2,7±0,5 <sup>1, 2, 3</sup>
	28	165,0±26,5	30,0±5,8	51,0±4,5	78,4±5,7 <sup>2</sup>	10,0±4,7	361,2±51,2 <sup>2</sup>	68,6±5,4	86,2±0,9 <sup>2</sup>	1,4±0,2
ГСД	2	95,0±14,2 <sup>2</sup>	9,8±1,6 <sup>1, 2, 3</sup>	43,2±3,6 <sup>2, 3, 4</sup>	48,4±6,0 <sup>1</sup>	1,2±0,8 <sup>1, 3</sup>	601,0±7,2 <sup>1, 3</sup>	96,8±4,3	130,0±1,2 <sup>1</sup>	1,6±0,4
	7	75,8±7,0 <sup>1, 2</sup>	12,8±1,2 <sup>1, 4</sup>	59,4±5,6 <sup>3, 4</sup>	150,2±14,4 <sup>1, 2</sup>	15,4±3,1 <sup>2, 3</sup>	479,4±28,2 <sup>2, 3</sup>	115,8±2,4 <sup>1, 2</sup>	108,2±5,2	1,2±0,2 <sup>4</sup>
<sup>1</sup> отличие от интактных крыс при $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> отличие от крыс с эутиреозом (S) при $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> отличие от крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию с введением даларгина (ГСД) при $p < 0,05$ ; ИП – индекс пролиферации; ИС – индекс созревания; ГС – стрессированные крысы с гипотиреозом.										

У всех крыс с гипотиреозом в периферической крови изменений количества базофилов не обнаружено, содержание данных клеток сохранялось в пределах нормы.

У нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом в ККМ возрастала численность клеток базофильного ростка с 7 суток наблюдения и до конца эксперимента (28 сутки), тогда как при эутиреозе отмечено снижение количества базофилов (табл. 6).

Таблица 6 – Показатели базофильного и моноцитарного ростков у крыс с гипотиреозом и крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию, с коррекцией и без коррекции даларгин (n=10 в каждом сроке)

Группы живот-ных	Срок набл., сут.	Клетки базофилопоза, из 1 000 клеток	Базофилы в крови, $\times 10^9$ /л	Клетки моноцитопоза. из 1 000 клеток	Моноциты в крови $\times 10^9$ /л
Инт.	—	2,8 $\pm$ 0,9	0,0001	3,2 $\pm$ 1,1	0,08 $\pm$ 0,04
Г	2	1,3 $\pm$ 0,2	наблюдалось следовое количество кле-ток	1,2 $\pm$ 0,3 <sup>3, 4</sup>	0
	7	2,0 $\pm$ 0,5		3,0 $\pm$ 0,5	0,15 $\pm$ 0,06
	28	5,8 $\pm$ 0,9 <sup>1</sup>		2,0 $\pm$ 0,3	0,12 $\pm$ 0,04
ГД	2	1,7 $\pm$ 0,5		2,5 $\pm$ 0,4 <sup>2</sup>	0,07 $\pm$ 0,04
	7	0,8 $\pm$ 0,5		3,0 $\pm$ 0,4 <sup>4</sup>	0,10 $\pm$ 0,01
	28	4,7 $\pm$ 0,5		1,7 $\pm$ 0,3	0,09 $\pm$ 0,05
S	2	1,2 $\pm$ 0,4		3,0 $\pm$ 0,7 <sup>2</sup>	0,14 $\pm$ 0,10
	7	1,5 $\pm$ 0,3		2,7 $\pm$ 0,4 <sup>4</sup>	0,09 $\pm$ 0,05
GS	2	1,7 $\pm$ 0,3		3,0 $\pm$ 0,4 <sup>2</sup>	0,10 $\pm$ 0,04
	7	8,0 $\pm$ 1,0 <sup>1, 2, 3, 4</sup>		1,5 $\pm$ 0,2 <sup>2, 3</sup>	0,05 $\pm$ 0,03
	28	4,4 $\pm$ 0,5		3,0 $\pm$ 0,6	0,17 $\pm$ 0,07
GSD	2	2,0 $\pm$ 0,6		3,0 $\pm$ 0,7 <sup>2</sup>	0,13 $\pm$ 0,09
	7	3,2 $\pm$ 1,0 <sup>4</sup>		1,2 $\pm$ 0,2 <sup>2, 3</sup>	0,10 $\pm$ 0,05
<sup>1</sup> отличие от интактных крыс при $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> отличие от крыс с эутиреозом после иммобилизационного стрессорного воздействия (S) при $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> отличие от стрессированных крыс с гипотиреозом, получавших даларгин (GSD) при $p < 0,05$ .					

У нестрессированных крыс с гипотиреозом на 2 сутки наблюдения в крови численность эозинофилов сохранялась в диапазоне нормального значения. Вместе с тем, на 7 и 28 сутки наблюдения обнаружена эозинопения, при которой количество эозинофилов снизилось и оказалось в 2–2,2 раза (соответственно) меньше нормального значения (табл. 7).

У крыс с эутиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию, характерная для стадии тревоги эозинопения выявилась на 2 сутки, а в условиях гипотиреоза она развивалась только через 7 суток после иммобилизации. При этом количество эозинофилов было в 2,7 раза меньше нормы и к 28 суткам нормализовалось (табл. 7).

Таблица 7 – Показатели эозинопоэза и количество эозинофилов в периферической крови у крыс с гипотиреозом и крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию, с коррекцией и без коррекции даларгином (n=10 в каждом сроке)

Группа живот-ных	Срок набл., сут.	Эозинофилопоэз (из 1 000 клеток) %						Абсолютное кол-во эозинофилов в периферической крови, $\times 10^9$ /л
		МЦ	ММЦ	ПЯ	СЯ	ИП	ИС	
Инт.	–	37,7 $\pm$ 8,8	14,7 $\pm$ 4,0	2,2 $\pm$ 0,4	17,7 $\pm$ 3,6	5,1 $\pm$ 1,12	19,1 $\pm$ 4,2	0,8 $\pm$ 0,15
Г	2	22,3 $\pm$ 4,5 <sup>3</sup>	9,5 $\pm$ 2,8 <sup>3</sup>	3,5 $\pm$ 1,02	20,7 $\pm$ 5,8 <sup>3</sup>	4,2 $\pm$ 1,3 <sup>3</sup>	18,4 $\pm$ 4,3 <sup>3</sup>	0,98 $\pm$ 0,2 <sup>3, 4</sup>
	7	21,0 $\pm$ 1,7 <sup>1, 3</sup>	10,4 $\pm$ 2,2 <sup>3</sup>	2,4 $\pm$ 0,7	29,2 $\pm$ 4,2 <sup>3, 4</sup>	5,2 $\pm$ 1,04 <sup>3</sup>	22,7 $\pm$ 2,4 <sup>3, 4</sup>	0,4 $\pm$ 0,11
	28	37,8 $\pm$ 2,5 <sup>1</sup>	16,7 $\pm$ 1,6	3,8 $\pm$ 0,5 <sup>1</sup>	25,0 $\pm$ 5,0	6,4 $\pm$ 0,6	24,1 $\pm$ 3,2	0,37 $\pm$ 0,1 <sup>1</sup>
ГД	2	20,2 $\pm$ 1,4 <sup>3</sup>	8,0 $\pm$ 2,0 <sup>1, 3</sup>	2,7 $\pm$ 0,9	18,3 $\pm$ 3,0 <sup>3</sup>	3,4 $\pm$ 0,7 <sup>3</sup>	16,6 $\pm$ 1,8 <sup>3</sup>	0,3 $\pm$ 0,11 <sup>1, 2</sup>
	7	11,0 $\pm$ 2,1 <sup>2, 3</sup>	5,0 $\pm$ 1,4 <sup>3</sup>	1,2 $\pm$ 0,3 <sup>3</sup>	17,2 $\pm$ 2,7 <sup>2</sup>	2,7 $\pm$ 0,6 <sup>3</sup>	12,8 $\pm$ 1,5 <sup>2</sup>	0,5 $\pm$ 0,1
	28	14,5 $\pm$ 3,1 <sup>2</sup>	8,3 $\pm$ 2,5 <sup>2</sup>	3,3 $\pm$ 1,1	16,2 $\pm$ 3,7	3,8 $\pm$ 1,1	13,3 $\pm$ 2,6 <sup>2</sup>	0,6 $\pm$ 0,1
S	2	57,2 $\pm$ 2,2 <sup>1, 2, 4</sup>	35,2 $\pm$ 2,6 <sup>1, 2</sup>	1,6 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 1,4 <sup>1, 2, 4</sup>	9,5 $\pm$ 0,7 <sup>1, 2, 4</sup>	6,96 $\pm$ 1,4 <sup>1, 2, 4</sup>	0,3 $\pm$ 0,1 <sup>1, 2</sup>
	7	31,5 $\pm$ 1,5 <sup>3, 4</sup>	28,2 $\pm$ 2,1 <sup>1, 2</sup>	2,7 $\pm$ 0,4	14,7 $\pm$ 2,0 <sup>2</sup>	9,1 $\pm$ 0,6 <sup>1, 2, 4</sup>	13,5 $\pm$ 1,3 <sup>2</sup>	0,54 $\pm$ 0,2
ГС	2	22,3 $\pm$ 2,2 <sup>3</sup>	11,7 $\pm$ 2,3 <sup>3</sup>	2,6 $\pm$ 0,7	16,3 $\pm$ 2,3	4,5 $\pm$ 0,8	15,1 $\pm$ 1,8 <sup>3</sup>	0,9 $\pm$ 0,1 <sup>3, 4</sup>
	7	18,7 $\pm$ 1,1 <sup>1, 3</sup>	9,7 $\pm$ 0,9 <sup>3</sup>	1,3 $\pm$ 0,5	32,0 $\pm$ 5,2 <sup>2, 3</sup>	3,2 $\pm$ 0,3 <sup>3</sup>	10,1 $\pm$ 0,9 <sup>2</sup>	0,3 $\pm$ 0,05 <sup>1, 4</sup>
	28	30,0 $\pm$ 6,4	15,4 $\pm$ 5,01	6,4 $\pm$ 1,6 <sup>1</sup>	18,0 $\pm$ 2,7 <sup>4</sup>	6 $\pm$ 1,5	18,5 $\pm$ 2,7	0,8 $\pm$ 0,2 <sup>2</sup>
ГСД	2	22,0 $\pm$ 3,1 <sup>3</sup>	6,6 $\pm$ 1,0 <sup>3</sup>	2,8 $\pm$ 1,1	23,2 $\pm$ 6,0 <sup>3</sup>	3,1 $\pm$ 0,4 <sup>3</sup>	20,2 $\pm$ 3,8 <sup>3</sup>	0,4 $\pm$ 0,12 <sup>2</sup>
	7	17,6 $\pm$ 4,2 <sup>3</sup>	8,2 $\pm$ 2,5 <sup>3</sup>	8,6 $\pm$ 6,0	12,2 $\pm$ 2,3 <sup>2</sup>	3,7 $\pm$ 1,3 <sup>3</sup>	13,4 $\pm$ 3,4 <sup>2</sup>	0,7 $\pm$ 0,11
<sup>1</sup> отличие от интактных крыс при $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> отличие от крыс с эутиреозом после иммобилизационного стрессорного воздействия (S) при $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> отличие от стрессированных крыс с гипотиреозом с введением даларгина (ГСД) при $p < 0,05$ ; МЦ – миелоциты; ММЦ – метамиелоциты; ПЯ – палочкоядерные эозинофилы; СЯ – сегментоядерные эозинофилы; ИП – индекс пролиферации; ИС – индекс созревания.								

Таким образом, при гипотиреозе стресс-реакция на иммобилизацию развивалась медленнее, чем при эутиреозе, и стресс-индуцированная эозинопения выявлялась позже, но, в отличие от нестрессированных крыс с гипотиреозом, она была кратковременной и менее выраженной.

Динамика *сегментоядерных (СЯ) нейтрофилов* в крови в условиях гипотиреоза проявила волнообразный характер: на 2 сутки наблюдения их число уменьшилось в 2,5 раза; через 7 суток увеличилось и превышало норму в 1,5 раза; к тому же на 28 сутки вновь уменьшилось и оказалось в 1,4 раза меньше нормы (табл. 8). При этом количество *палочкоядерных (ПЯ) нейтрофилов* не обнаружило статистически значимых отличий от нормы, хотя была отмечена тенденция к их увеличению на протяжении всех сроков наблюдения (табл. 8).

При эутиреозе после иммобилизационного стресс-воздействия на 2 сутки наблюдения в крови увеличилась в 2 раза численность СЯ-нейтрофилов, то есть развивалась выраженная нейтрофилия (это свидетельствует о высокой потребности организма в нейтрофилах), но через 7 суток наблюдения количество этих клеток нормализовалось (табл. 8).

У стрессированных гипотиреоидных крыс на 2 сутки наблюдения количество СЯ-нейтрофилов возрастало до нормального значения. На 7 и 28 суток эксперимента численность данных клеток уменьшилась и была в 2–1,5 раза меньше нормального значения (соответственно), при этом ПЯ-нейтрофилы в крови не обнаружены.

Анализ полученных данных свидетельствует, что в условиях гипотиреоза под действием иммобилизационного стресса развивалась кратковременная нейтрофилия с последующим переходом в стойкую нейтропению с отсутствием ПЯ-нейтрофилов.

Все *лейкоцитарные ростки* ККМ реагировали на гипотиреоз и иммобилизационный стресс.

*Эозинофильный росток* на фоне экспериментального гипотиреоза на 2 и 7 сутки наблюдения лишался половины малодифференцированных форм клеток: численность эозинофильных миелоцитов (МЦ) снизилась в 1,7–1,8 раза (соответственно), ММЦ – в 1,5–1,4 раза (соответственно) по отношению к интактным крысам. В то же время, к концу наблюдения (28 суток) данные показатели нормализовались (табл. 7). В отношении численности ПЯ-нейтрофилов возрастало их количество в 1,6 раза на 2 сутки наблюдения. К 7 суткам содержание ПЯ-нейтрофилов уменьшилось до нормы, а к 28 суткам наблюдения вновь увеличилось и превысило в 1,7 раза норму. Численность СЯ-эозинофилов возрастала и к 7 и 28 суткам эксперимента превышала в 1,6–1,4 раза (соответственно) уровень у интактных крыс.

На протяжении всего исследования (28 суток) индексы пролиферации и созревания эозинофилов в ККМ сохранялись в диапазоне нормы. Таким образом, в условиях экспериментального гипотиреоза, независимо от устойчивой эозинопении, компенсаторная активация эозинофилопоэза не развивалась,



миграция в кровоток зрелых эозинофилов существенно затормаживалась, что стало причиной развития эозинопении у нестрессированных гипотиреоидных крыс (табл. 7).

*Иммобилизационный стресс в условиях эутиреоза* на 2 сутки наблюдения вызывал истощение костномозгового резерва зрелых эозинофилов (табл. 7), хотя компенсаторно активировал пролиферацию клеток эозинофильного ряда. Индекс пролиферации повышался в 2 раза; содержание МЦ – в 1,5 раза; содержание ММЦ – в 2,4 раза в сравнении с нормальным значением. К 7 суткам наблюдения эозинопения в крови снижалась и активность пролиферации бластных форм нормализовалась. Ускорилося созревание эозинофилов, появилось депо зрелых клеток.

*Иммобилизационный стресс на фоне гипотиреоза* вызывал перестройку эозинофильного ростка, противоположную его реакции на иммобилизационный стресс при эутиреозе. Прежде всего, на 2 и 7 сутки наблюдения снизилась в 1,5–2 раза численность МЦ и ММЦ в ККМ (соответственно). Следует отметить, что к 28 суткам эксперимента данные показатели нормализовались, в том числе и резерв СЯ-эозинофилов.

Таким образом, реакция на иммобилизационное стресс-воздействие эозинофильного ростка у крыс с эутиреозом и гипотиреозом отличалась. Так, при эутиреозе в стадию тревоги стресса выявилась эозинопения, истощился резерв эозинофилов в ККМ и компенсаторная стимуляция эозинофилопоэза. В то время как в условиях гипотиреоза иммобилизационный стресс, хотя сочетался эозинопенией, не вызывал активации эозинофилопоэза, опустошения костномозгового депо зрелых эозинофилов, а, наоборот, увеличивал его вследствие накопления зрелых клеток в ККМ. Представленные данные дают основание резюмировать, что в условиях гипотиреоза причиной эозинопении является не влияние иммобилизационного стресс-воздействия, а дефицит энергии, индуцированный гипотиреозом. Этот дефицит при иммобилизационном стрессе снижается за счет стресс-индуцированного возрастания в крови концентрации катехоламинов и глюкокортикоидов, частично компенсирующих недостаток регуляторных влияний на метаболизм со стороны гормонов щитовидной железы.

*Нейтрофильный росток* на 2 сутки наблюдения на фоне гипотиреоза притормаживал ИП и ИС клеток в 2–2,3 раза (соответственно) по отношению к интактным крысам (табл. 8). К 7 суткам эксперимента наблюдалось возрастание ИП и ИС; при этом к концу наблюдения (28 сутки) ИП нормализовался, а ИС превышал в 1,9 раза нормальное значение. Согласно этому изменялось и содержание клеток нейтрофильного ростка. Так, к 7 суткам наблюдения численность нейтрофильных МЦ проявила тенденцию к возрастанию, а ММЦ проявили тенденцию к снижению в сравнении с нормой. К концу эксперимента (28 сутки) наблюдалась тенденция к возрастанию количества МЦ и ММЦ. В ККМ на 2 сутки наблюдения выявлено снижение в 2,5 раза чис-

ленности ПЯ- и СЯ-нейтрофилов. К 7 суткам эксперимента отмечено увеличение данных клеток; при этом содержание СЯ-нейтрофилов было в 2,2 раза больше нормального значения.

На 28 сутки в ККМ установлено снижение в 1,4 раза числа ПЯ-нейтрофилов, а количество СЯ-нейтрофилов, наоборот, превысило в 3 раза значение у интактных крыс. Следовательно, в условиях гипотиреоза в ККМ депо зрелых нейтрофилов постепенно увеличивалось, наблюдалась их миграция в периферическую кровь, что привело к развитию нейтрофилии на 7 сутки наблюдения, которая к 28 суткам сменилась нейтропенией.

На 2 сутки наблюдения в ККМ после иммобилизационного стресса в условиях эутиреоза и гипотиреоза установлено снижение численности всех клеток нейтрофильного ряда. Так, количество МЦ и ММЦ уменьшилось в 1,9–1,6 раза (соответственно) (табл. 8). Численность ПЯ- и СЯ-нейтрофилов в условиях эутиреоза снизилась в 1,7–2,4 раза (соответственно). На фоне гипотиреоза выявлено уменьшение данных клеток в 2,5–3 раза (соответственно) по отношению к интактным крысам. В то же время обнаружено при эутиреозе уменьшение в 2 раза ИП и ИС нейтрофилов, а в условиях гипотиреоза – в 2,5 раза в сравнении с интактными крысами. Из полученных данных следует, что после иммобилизационного стресс-воздействия, независимо от тиреоидного статуса, в ККМ на 2 сутки наблюдения наблюдалось опустошение депо зрелых нейтрофилов в результате замедления нейтрофилопоэза в сочетании с усиленной миграцией нейтрофилов в кровь.

У крыс с эутиреозом к 7 суткам эксперимента отмечена нормализация клеток нейтрофильного ряда и их пролиферация, хотя при этом ИС сохранялась все еще невысокой.

У крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию, на 7 сутки наблюдения ИП и ИС нейтрофилов еще больше затормаживались; при этом численность клеток нейтрофильного ряда сохранялась низкой. К 28 суткам ИП нормализовалась, ИС ускорила и в 1,4 раза была больше нормального значения. Анализ представленных результатов исследования подтверждает, что при гипотиреозе причиной обнаруженных отличий в составе гранулоцитов периферической крови и их реакций на иммобилизационный стресс является дефицит энергии, который может частично компенсироваться за счет метаболических влияний катехоламинов и глюкокортикоидов.

*Под влиянием действия даларгина* у крыс с гипотиреозом на протяжении всего наблюдения (28 суток) установлена нормализация численности мегакариоцитов в ККМ, в отличие от стрессированных гипотиреоидных крыс, у которых нормализация данных клеток отмечена к 7 суткам наблюдения (табл. 5). Следовательно, даларгин у гипотиреоидных крыс ограничивал активацию созревания мегакариоцитов в ККМ, индуцированной гипотиреозом и иммобилизационным стрессом.

После инъекций даларгина у нестрессированных крыс с гипотиреозом на 2 и 7 сутки наблюдения выявлено снижение в 1,5–1,2 раза численности

лейкоцитов в крови (соответственно) в сравнении с аналогичными крысами, не получавшими даларгин (табл. 3). Вероятно, это связано с выселением лейкоцитов в ткани для устранения структурных изменений в органах. В то же время к концу наблюдения (28 сутки) численность лейкоцитов прогрессивно возрастала, но все еще в 1,3 раза была ниже нормального значения.

После введения даларгина у стрессированных крыс с гипотиреозом на 2 сутки наблюдения содержание лейкоцитов в крови не отличалось от аналогичных крыс, без инъекций даларгина. Однако, к 7 суткам наблюдения выявлено возрастание количества лейкоцитов в 1,7 раза. Полученные данные позволяют резюмировать, что у крыс с гипотиреозом даларгин вызывал устойчивую лейкопению, а у стрессированных крыс, наоборот, увеличивал численность лейкоцитов с тенденцией к лейкоцитозу (который при иммобилизационном стрессе ярко выражен у крыс с эутиреозом).

На фоне гипотиреоза на 2 сутки наблюдения численность эозинофилов в крови после инъекций даларгина снизилась в 3,3 раза в отличие от крыс без коррекции даларгином (табл. 7). К 7 суткам эксперимента выявлено возрастание данных клеток, которые к концу наблюдения (28 сутки) нормализовались и превышали в 1,6 раза значение у крыс, не получавших даларгин.

Даларгин у стрессированных гипотиреоидных крыс на 2 сутки наблюдения снижал в 2,2 раза численность эозинофилов в крови. Однако, к 7 суткам эксперимента обнаружено увеличение количества данных клеток и их нормализация, что впоследствии оказалось в 2,3 раза выше данного показателя у аналогичных крыс, не получавших даларгин (табл. 7).

Полученные данные свидетельствуют, что даларгин у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом вызывал непродолжительную эозинопению с последующей нормализацией численности эозинофилов.

Базофилы в периферической крови у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом после введения даларгина не обнаружены.

В условиях гипотиреоза даларгин ограничивал развитие нейтропении на 2 сутки наблюдения и нейтрофилии к 7 суткам эксперимента; при этом соотношение ПЯ- и СЯ-нейтрофилов оставалось близкими к норме (табл. 8).

У крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию после введения даларгина на 2 и 7 сутки наблюдения установлено возрастание численности СЯ-нейтрофилов в 1,5–2 раза (соответственно) и их нормализация в отличие от аналогичных крыс без инъекций даларгина (табл. 8). Кроме того, в крови сохранялось количество ПЯ-нейтрофилов, тогда как у аналогичных крыс, не получавших даларгин, ПЯ-нейтрофилы в крови не выявлялись. Из представленных данных следует, что даларгин ограничивал как снижение, так и возрастание количества СЯ-нейтрофилов в крови и исчезновение из крови ПЯ-нейтрофилов, способствовал нормализации соотношения данных клеток.

Таблица 8 – Показатели нейтрофилопоза и количество нейтрофилов в периферической крови у крыс с гипотиреозом и крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию, с коррекцией и без коррекции даларгином (n=10 в каждом сроке)

Группа животных	Срок набл., сут.	Нейтрофилопоз (из 1 000 клеток), %						Абсолютное кол-во нейтрофилов в периферической крови, $\times 10^9$ /л		Общее количество нейтрофилов, $\times 10^9$ /л
		МЦ	ММЦ	ПЯ	СЯ	ИП	ИС	ПЯ	СЯ	
Инт.	–	18,33 $\pm$ 5,4	22 $\pm$ 3,8	62 $\pm$ 8,8	31 $\pm$ 7,6	77 $\pm$ 11,6	141,8 $\pm$ 20,1	0,02 $\pm$ 0,02	2,07 $\pm$ 0,23	2,1 $\pm$ 0,12
Г	2	13,7 $\pm$ 1,8	16,5 $\pm$ 3,03	24,7 $\pm$ 4 <sup>1,3</sup>	11,8 $\pm$ 2,04 <sup>1,4</sup>	36,1 $\pm$ 6 <sup>1</sup>	60,6 $\pm$ 9,1 <sup>1,4</sup>	0,13 $\pm$ 0,08	0,83 $\pm$ 0,41 <sup>1,4</sup>	0,96 $\pm$ 0,24 <sup>1,3,4</sup>
	7	21,8 $\pm$ 3,6	19,2 $\pm$ 1,1 <sup>4</sup>	47,6 $\pm$ 3,5 <sup>4</sup>	68,2 $\pm$ 9,8 <sup>1,3,4</sup>	74 $\pm$ 6,3 <sup>4</sup>	213,8 $\pm$ 26,3 <sup>1,3</sup>	0,04 $\pm$ 0,03	3,1 $\pm$ 0,32 <sup>1,3</sup>	3,14 $\pm$ 0,2 <sup>1,4</sup>
	28	25,4 $\pm$ 3	27,4 $\pm$ 1,8	45,8 $\pm$ 8,7	94,6 $\pm$ 9,8 <sup>1</sup>	101,6 $\pm$ 9,7	270,04 $\pm$ 25 <sup>1</sup>	0,07 $\pm$ 0,03	1,45 $\pm$ 0,10 <sup>1</sup>	1,52 $\pm$ 0,1 <sup>1</sup>
ГД	2	16,5 $\pm$ 2,5 <sup>3</sup>	17,5 $\pm$ 2,5	58 $\pm$ 6,6 <sup>2,3,4</sup>	96 $\pm$ 10,6 <sup>1,2,3,4</sup>	97,6 $\pm$ 13,3 <sup>2,3,4</sup>	267,7 $\pm$ 23,7 <sup>1,2,3,4</sup>	0,04 $\pm$ 0,03	1,67 $\pm$ 0,37 <sup>3</sup>	1,71 $\pm$ 0,2 <sup>2,3,4</sup>
	7	15,5 $\pm$ 2,1	18,8 $\pm$ 1,5 <sup>3</sup>	65,2 $\pm$ 5 <sup>2,3,4</sup>	99,3 $\pm$ 10 <sup>1,2,3,4</sup>	109,5 $\pm$ 5,7 <sup>1,2,3,4</sup>	286,1 $\pm$ 24,1 <sup>1,3,4</sup>	0,10 $\pm$ 0,03 <sup>1</sup>	1,55 $\pm$ 0,08 <sup>2,3</sup>	1,65 $\pm$ 0,05 <sup>1,2,3,4</sup>
	28	11,3 $\pm$ 1,6 <sup>2</sup>	17 $\pm$ 3,3 <sup>2</sup>	18,7 $\pm$ 4,2 <sup>1,2</sup>	33,2 $\pm$ 6,2 <sup>2</sup>	46,3 $\pm$ 4,7 <sup>1,2</sup>	98,2 $\pm$ 18,02 <sup>2</sup>	0,03 $\pm$ 0,02	1,35 $\pm$ 0,32	1,38 $\pm$ 0,17 <sup>1</sup>
S	2	9,8 $\pm$ 0,9 <sup>4</sup>	11,6 $\pm$ 2 <sup>1</sup>	36,8 $\pm$ 3,6 <sup>1,2,4</sup>	12,8 $\pm$ 1,1 <sup>1,4</sup>	38,5 $\pm$ 5 <sup>1</sup>	72,4 $\pm$ 5,6 <sup>1,4</sup>	0,10 $\pm$ 0,10	4,2 $\pm$ 0,5 <sup>1,2</sup>	4,3 $\pm$ 0,3 <sup>1,2</sup>
	7	16,7 $\pm$ 1,2	24,5 $\pm$ 1,4 <sup>1,2,4</sup>	44,5 $\pm$ 2,1 <sup>1,2,4</sup>	23,3 $\pm$ 2,3 <sup>2,4</sup>	65 $\pm$ 2,2 <sup>4</sup>	107,6 $\pm$ 5 <sup>2</sup>	0,09 $\pm$ 0,05	2,6 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,25
ГС	2	11,4 $\pm$ 0,8 <sup>4</sup>	12,7 $\pm$ 1,13 <sup>1</sup>	24,3 $\pm$ 5 <sup>1,3</sup>	10,3 $\pm$ 3,4 <sup>1,4</sup>	31,2 $\pm$ 4,7 <sup>1</sup>	55,3 $\pm$ 9,7 <sup>1,4</sup>	0,02 $\pm$ 0,02	2,1 $\pm$ 0,23 <sup>2,3</sup>	2,1 $\pm$ 0,11 <sup>2,3,4</sup>
	7	13,3 $\pm$ 1,3 <sup>2</sup>	11,7 $\pm$ 3,4 <sup>2</sup>	7,5 $\pm$ 1,4 <sup>1,2,3</sup>	14 $\pm$ 3,8 <sup>2,4</sup>	21,2 $\pm$ 6 <sup>1,2,3,4</sup>	49,5 $\pm$ 10,4 <sup>1,2,3,4</sup>	0	12,8 $\pm$ 1,1 <sup>1,2,3,4</sup>	1,05 $\pm$ 0,2 <sup>1,2,3,4</sup>
	28	24,6 $\pm$ 7,4	18,8 $\pm$ 2,1	73,4 $\pm$ 9,4	46,2 $\pm$ 5,8 <sup>2</sup>	70,7 $\pm$ 6,8 <sup>2</sup>	197,6 $\pm$ 24,4	0 <sup>2</sup>	9,4 $\pm$ 1,8	1,33 $\pm$ 0,25 <sup>1</sup>
ГСД	2	16,8 $\pm$ 1,7 <sup>3</sup>	15,6 $\pm$ 2	21,2 $\pm$ 4,1 <sup>1,3</sup>	30,8 $\pm$ 3,4 <sup>2,3</sup>	40,5 $\pm$ 4,5 <sup>1</sup>	103,3 $\pm$ 9,2 <sup>2,3</sup>	0,04 $\pm$ 0,03	3,15 $\pm$ 0,7 <sup>2</sup>	3,4 $\pm$ 0,35 <sup>1,2</sup>
	7	16,4 $\pm$ 3	14 $\pm$ 2 <sup>2</sup>	9,8 $\pm$ 0,8 <sup>1,2,3</sup>	43,4 $\pm$ 3,6 <sup>2,3</sup>	38,4 $\pm$ 4,8 <sup>1,2,3</sup>	120,4 $\pm$ 11 <sup>2</sup>	0,02 $\pm$ 0,02	2,23 $\pm$ 0,4	2,25 $\pm$ 0,2 <sup>2</sup>
<sup>1</sup> отличие от интактных крыс при $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> отличие от крыс с эутиреозом после иммобилизационного стресса (S) при $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> отличие от стрессированных крыс с гипотиреозом с коррекцией даларгином (ГСД) при $p < 0,05$ .										

У крыс с гипотиреозом количество клеток базофильного ростка в ККМ на протяжении 28 суток наблюдения после введения даларгина не изменялось (табл. 6).

У крыс с гипотиреозом после иммобилизационного стресс-воздействия к 7 суткам наблюдения численность клеток базофильного ростка под влиянием даларгина снизилась в 4 раза и была в диапазоне нормального значения. Из этого следует, что даларгин сдерживал стресс-индуцированное возрастание количества клеток базофильного ростка в ККМ, удерживая их в пределах нормального значения.

У крыс с гипотиреозом, с коррекцией и без коррекции даларгином, отличий в численности МЦ и ММЦ эозинофильного ростка в ККМ на 2 сутки наблюдения не выявлено. Хотя у гипотиреоидных крыс после инъекций даларгина количество МЦ и ММЦ было в 2 раза меньше, чем у интактных крыс. Причем численность ММЦ оставалась на данном уровне до 28 суток наблюдения, в отличие от количества МЦ, которые снижались на 7 и 28 сутки наблюдения в 1,9 и 2,6 раза соответственно (табл. 7).

На протяжении 28 суток эксперимента содержание ПЯ- и СЯ-эозинофилов не изменялось и сохранялось в пределах нормального значения. При этом в отличие от крыс без инъекций даларгином численность СЯ-эозинофилов к 7 суткам наблюдения оказалось в 1,7 раза ниже, а к концу наблюдения (28 сутки) в 1,5 раза меньше.

К 7 суткам наблюдения у крыс с гипотиреозом в ККМ после введения даларгина эозинофилопоэз замедлился; снизились в 1,9 и 1,7 раза индексы пролиферации и созревания (соответственно); уменьшилось количество клеток эозинофильного ростка в ККМ и оставалось сниженным до 28 суток эксперимента, независимо от нормализации ИП и ИС.

*Введение даларгина* крысам с гипотиреозом, подвергнутым иммобилизационному стрессорному воздействию, не вызывало статистически значимых отличий (за счет высокой вариабельности) клеток эозинофильного ростка в ККМ, в сравнении с аналогичными крысами, не получавшими даларгин, проявляя только тенденцию к нарушениям. Полученные результаты свидетельствуют, что у гипотиреоидных крыс после иммобилизационного стресс-воздействия даларгин не оказывал значимого влияния на количество клеток эозинофильного ростка и скорость эозинофилопоэза.

У крыс с гипотиреозом после введения даларгина на 2 сутки наблюдения в нейтрофильном ростке в ККМ численность МЦ и ММЦ проявила тенденцию к возрастанию; после уменьшилось количество данных клеток, которые к 28 суткам были в 2,2 и 1,6 раза меньше (соответственно) в сравнении с аналогичными крысами, не получавшими даларгин. К 7 суткам наблюдения увеличилось содержание численности ПЯ-нейтрофилов, которые в 1,4 раза превышали данный показатель у аналогичных крыс без коррекции даларгином. К 28 суткам наблюдения содержание данных клеток снова снизилось и было в 2,4 раза меньше, чем у крыс, не получавших даларгин, и оказалось в 3,3 раза меньше нормы. Следует отметить возрастание численности

СЯ-нейтрофилов на 2 и 7 сутки наблюдения в 8 и 1,5 раза (соответственно) и их нормализацию к 28 суткам эксперимента, в отличие от крыс, не получавших даларгин (табл. 8).

На 2 и 7 сутки наблюдения ИП нейтрофильного ростка активировалась в 2,7 и 1,5 раза (соответственно); к 28 суткам замедлилась в 2,2 раза, в отличие от аналогичных крыс без коррекции даларгином и была в 1,7 раза ниже, чем у интактных крыс. На 2 сутки наблюдения после введения даларгина увеличился ИС в 4,4 раза, в сравнении с крысами, не получавшими даларгин, что оказалось в 1,9 раза больше, чем у интактных крыс и оставалось на этом уровне до 7 суток наблюдения. К 28 суткам эксперимента ИС снизился и был в диапазоне нормы по отношению к крысам, не получавших даларгин, у которых выявлено увеличение ИС и его превышение в 1,9 раза нормального значения (табл. 8).

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы. Даларгин у крыс с гипотиреозом активировал нейтрофилопоз (возрастали ИП и дифференцировка клеток) только на период введения даларгина; после отмены препарата нейтрофилопоз существенно затормаживался, преимущественно за счет уменьшения пролиферации клеток. У стрессированных крыс с гипотиреозом после введения даларгина не обнаружено статистически значимых отличий численности МЦ и ММЦ нейтрофильного ростка в ККМ от аналогичных крыс без коррекции даларгином. Изменений численности ПЯ-нейтрофилов на фоне введения даларгина не обнаружено. Содержание СЯ-нейтрофилов в ККМ увеличилось в 3 раза и нормализовалось. ИП клеток нейтрофильного ростка превышал в 1,8 раза показатель у аналогичных крыс, не получавших даларгин, но при этом был в 2 раза меньше нормы. ИС ускорился (в 1,9 и 2,4 раза на 2 и 7 сутки соответственно) и нормализовался. Следовательно, у стрессированных крыс с гипотиреозом даларгин активировал нейтрофилопоз и увеличивал костномозговое депо нейтрофилов.

### **3.4 Состояние агранулоцитопоза и агранулоцитов периферической крови при гипотиреозе в сочетании с иммобилизационным стрессом и его коррекция даларгином**

*Моноцитарно-макрофагальное звено* оценивали по интенсивности фагоцитоза и моноцитопоза. Способность моноцитов (макрофагов) к фагоцитозу определяли по числу гемосидерина в белой пульпе (БП) селезенки, исходя от функции макрофагов фагоцитировать гемосидерин и удалять его из селезенки. У гипотиреоидных крыс на 2 сутки наблюдения выявлено резкое снижение количества моноцитов в крови и отмечена тенденция к возрастанию их численности на 7 и 28 сутки эксперимента (в 1,5 и 2 раза соответственно).

В ККМ количество клеток моноцитопоза сначала снижалось, затем увеличивалось до уровня интактных крыс (табл. 5). В БП селезенки количество гемосидерина было увеличенным в 5–6 раз (табл. 3), следовательно,

клетки моноцитарно-макрофагальной системы не справлялись со своевременным выведением гемосидерина из органа.

*Иммобилизационный стресс* в условиях эутиреоза не вызывал изменений в численности моноцитов крови и активности моноцитопоза, но масса гемосидерина в БП селезенки увеличилась в 2 раза (табл. 4). На фоне гипотиреоза иммобилизационный стресс предотвращал уменьшение количества клеток моноцитопоза на 2 сутки наблюдения и сохранял их в пределах нормы. Однако к 28 суткам наблюдения количество моноцитов в крови проявило тенденцию к возрастанию (табл. 6).

После иммобилизационного стресс-воздействия увеличилась фагоцитарная активность моноцитов (макрофагов) на 2 сутки наблюдения, об этом указывает нормализация массы гемосидерина в БП селезенки (табл. 4). Однако на 7 и 28 сутки эксперимента установлено снижение активности фагоцитоза гемосидерина, но при этом его масса превышала в 2,2 и 2,7 раза (соответственно) данный показатель в сравнении со 2 сутками наблюдения. Из этого следует, что иммобилизационный стресс стимулировал моноцитопоз и фагоцитарную активность моноцитов (макрофагов) в стадию тревоги стресс-реакции (2 сутки эксперимента).

Под влиянием даларгина в условиях гипотиреоза возрастала фагоцитарная активность моноцитов (макрофагов), о чем свидетельствует снижение в 2 раза массы гемосидерина в БП селезенки на протяжении месяца наблюдений (28 суток), в отличие от крыс, не получавших даларгин (табл. 4). В то же время, количество моноцитов в крови и содержание клеток моноцитарного ряда сохранялись в пределах нормального значения.

*Лимфоцитарное звено* оценивали по реакции различных видов лимфоцитов. Гипотиреоз у крыс вызывал изменения в лимфоидном звене системы крови, которые отличались для различных популяций лимфоцитов. Анализ данных, касающихся малых лимфоцитов, свидетельствует, что увеличение их числа в крови на 2 сутки наблюдения (в 1,3 раза) вызвано их выселением из кроветворных органов: тимуса, селезенки и лимфоузлов. Это подтверждается снижением массы БП селезенки (табл. 4). К 7 суткам наблюдения выселение малых лимфоцитов из селезенки в кровь не прекращалось; об этом указывает еще большее снижение массы БП селезенки. Процесс миграции малых лимфоцитов из крови в ткани сопровождался снижением численности данных клеток в периферической крови и возрастанием их количества в ККМ, что подтверждает лимфатизация ККМ (табл. 9). К 28 суткам лимфатизация ККМ сохранялась, но в крови число малых лимфоцитов нормализовалось. При этом в селезенке возросла масса БП и уменьшились средние размеры селезеночных телец (СТ) и их реактивных центров (РЦ) в 1,4 и 1,9 раза (соответственно), что свидетельствует об образовании новых СТ и активации антигензависимого лимфопоза. С этими выводами согласуются данные, касающиеся средних лимфоцитов (образуются в тимусе и ККМ). Наблюдающееся на 2 сутки наблюдения уменьшение их количества в ККМ и увеличение в периферической крови свидетельствует об истощении кост-

номозгового депо этих клеток и их миграции в кровь. Однако в селезенку средние лимфоциты не мигрируют, так как в этот срок наблюдения в ней снижается масса БП селезенки и размеры СТ. Численность средних лимфоцитов в крови возрастала на протяжении всего наблюдения, что свидетельствует о выходе данных клеток в кровоток из кроветворных органов (ККМ и тимуса). Это согласуется с увеличением количества средних лимфоцитов в ККМ с 7 по 28 сутки наблюдения в 2,8–3 раза, что связано со стимуляцией центрального лимфопоза. К 28 суткам эксперимента количество средних лимфоцитов в крови превышало в 2,8 раза норму.

На 2 сутки наблюдения выявлена активная миграция больших лимфоцитов из периферической крови в ткани, кратковременное истощение костномозгового депо, на что указывает снижение в 1,4 раза численности данных клеток в крови и в ККМ. С 7 по 28 сутки наблюдения стимулируется образование больших лимфоцитов в ККМ (их количество увеличилось в 2,9–3,2 раза, табл. 9). При этом их численность в периферической крови на 7 сутки эксперимента возросла, а на 28 сутки вновь уменьшилась, что связано с активацией выселения естественных киллеров в ткани. Таким образом, у крыс с гипотиреозом зарегистрирован кратковременный лимфоцитоз на фоне депрессии агранулоцитарных ростков. С 7 суток наблюдения выявлена лимфатизация ККМ, непродолжительная лимфопения в крови и активация центрального и периферического лимфопоза. До 28 суток эксперимента эти изменения сохранялись, а в периферической крови численность лимфоцитов была в диапазоне нормы.

На фоне эутиреоза иммобилизационный стресс вызывал лимфоцитоз к 7 суткам наблюдения. Помимо этого выявлена стрессорная лимфатизация ККМ (количество малых лимфоцитов увеличилось в 3,6 раза) и стимуляция центрального лимфопоза (в ККМ численность средних лимфоцитов увеличилась в 4 раза, больших лимфоцитов в 3,8 раза).

В стадию тревоги иммобилизационного стресса масса БП селезенки снизилась в 1,9 раза в сравнении с интактными крысами, за счет уменьшения размеров СТ и их РЦ в 1,6 и 2,2 раза соответственно (табл. 4), что связано с выселением зрелых малых лимфоцитов из БП селезенки в кровь и кратковременным замедлением периферического лимфопоза. К 7 суткам эксперимента масса БП селезенки, размеры СТ и их РЦ по отношению к 2 суткам наблюдения проявили тенденцию к возрастанию, что объясняется прогрессивной активацией периферического лимфопоза в стадию резистентности иммобилизационного стресса.

Таким образом, у крыс с эутиреозом в стадию тревоги иммобилизационного стресса наблюдалась лимфатизация ККМ и стимуляция центрального лимфопоза, замедление периферического лимфопоза и истощение БП селезенки, что вызвало развитие лимфоцитоза. В стадию резистентности стресс-реакции лимфоцитоз увеличился за счет стимуляции центрального и периферического лимфопоза.



В условиях гипотиреоза у стрессированных крыс, как и при эутиреозе, развилась лимфатизация ККМ (табл. 9), но она была на 2 сутки наблюдения более выраженной (ККМ содержал почти вдвое больше малых лимфоцитов). При этом выявлено снижение массы БП селезенки, размеров СТ и их РЦ (табл. 4), что отражает миграцию зрелых лимфоцитов в кровь из ККМ и замедление периферического лимфопоэза. У обеих групп крыс в ККМ увеличилось количество средних и больших лимфоцитов (при эутиреозе – в 1,3 и 2,1 раза, при гипотиреозе – в 2 и 1,8 раза соответственно), но в условиях гипотиреоза это наблюдалось на 2 сутки, затем нормализовалось (табл. 9), а при эутиреозе еще больше увеличилось. Следовательно, у крыс с гипотиреозом центральный лимфопоэз активировался кратковременно. В связи с этим, под влиянием иммобилизационного стресса в периферической крови при эутиреозе развивался лимфоцитоз, а при гипотиреозе количество лимфоцитов было в диапазоне нормы.

*Даларгин* на фоне гипотиреоза уменьшал суммарное количество лимфоцитов в крови на протяжении всего эксперимента, что привело к лимфопении (вместо лимфоцитоза, наблюдающегося при гипотиреозе без коррекции даларгином) (табл. 9). При этом количество малых лимфоцитов в крови уменьшилось (на 2 сутки наблюдения в 2,2 раза по отношению к крысам без введения даларгина) и оставалось сниженным до 7 суток, однако на 28 сутки нормализовалось.

В ККМ число малых лимфоцитов на 2 сутки наблюдения, наоборот, увеличилось в 2,8 раза (по сравнению с крысами, не получавшими даларгин) и до конца наблюдения продолжало возрастать, превысив норму к 28 суткам в 2,5 раза (табл. 9). Тем не менее, к концу наблюдения этот показатель был в 1,5 раза меньше, чем у крыс, не получавших даларгин. Из этого следует, что у крыс с гипотиреозом лимфатизация ККМ под действием даларгина происходила раньше, но менее значительно.

В крови под влиянием даларгина содержание средних лимфоцитов на 2 сутки наблюдения снизилось в 1,8 раза (до нормы); к 7 суткам увеличилось в 2 раза, а на 28 сутки вновь снизилось и нормализовалось (табл. 9). Количество больших лимфоцитов в крови на 2 и 7 сутки наблюдения было в пределах нормы (как и у крыс без инъекций даларгина), но к 28 суткам снизилось в 3,2 раза.

В ККМ под действием даларгина количество средних и больших лимфоцитов на 2 сутки наблюдения возрастало по отношению к норме в 2,3–3 раза (табл. 9) (в отличие от крыс без введения даларгин), сохранялось на этом уровне до 7 суток и к концу наблюдения (28 сутки) снизилось. Из этого следует, что даларгин активировал центральный лимфопоэз в ранние сроки, что и отражалось на увеличении количества этих клеток в крови на 7 сутки наблюдения. Однако впоследствии этот эффект даларгина не проявлялся.

Таблица 9 – Показатели лимфопозза и количество лимфоцитов в периферической крови у крыс с гипотиреозом и крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию, с введением и без введения даларгина (n=10 в каждом сроке)

Группа живот-ных	Срок набл., сут.	Лимфопозз (из 1 000 клеток), %			Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови, $\times 10^9/\text{л}$			Общее кол-во лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$
		малые	средние	большие	малые	средние	большие	
Инт.	–	33,03 $\pm$ 3,8	7,8 $\pm$ 1,8	1,7 $\pm$ 0,6	7,4 $\pm$ 0,4	0,71 $\pm$ 0,05	0,35 $\pm$ 0,1	8,5 $\pm$ 0,2
Г	2	21,0 $\pm$ 4,4 <sup>1, 3, 4</sup>	2,5 $\pm$ 0,6 <sup>1, 3, 4</sup>	1,2 $\pm$ 1,0	9,4 $\pm$ 0,75 <sup>1, 3, 4</sup>	1,24 $\pm$ 0,3 <sup>3</sup>	0,31 $\pm$ 0,12 <sup>3</sup>	11 $\pm$ 0,4 <sup>1, 3, 4</sup>
	7	112,0 $\pm$ 20,6 <sup>1</sup>	22,8 $\pm$ 2,2 <sup>1, 4</sup>	4,0 $\pm$ 0,95	5,1 $\pm$ 0,3 <sup>1, 3, 4</sup>	1,42 $\pm$ 0,16 <sup>1, 3, 4</sup>	0,42 $\pm$ 0,13	7,0 $\pm$ 0,2 <sup>1, 3, 4</sup>
	28	124,0 $\pm$ 9,7 <sup>1</sup>	21,6 $\pm$ 2,5 <sup>1</sup>	5,6 $\pm$ 1,2 <sup>1</sup>	7,5 $\pm$ 0,35 <sup>4</sup>	2,0 $\pm$ 0,3 <sup>1</sup>	0,26 $\pm$ 0,04	9,7 $\pm$ 0,23 <sup>1</sup>
ГД	2	58,3 $\pm$ 6,2 <sup>1, 2</sup>	18,2 $\pm$ 2,4 <sup>1, 2, 3, 4</sup>	5,2 $\pm$ 1,3 <sup>1, 2, 4</sup>	4,3 $\pm$ 0,9 <sup>1, 2, 3</sup>	0,7 $\pm$ 0,15 <sup>3, 4</sup>	0,28 $\pm$ 0,11 <sup>3</sup>	5,25 $\pm$ 0,4 <sup>1, 2, 3, 4</sup>
	7	74,5 $\pm$ 12,1 <sup>1, 3</sup>	14,7 $\pm$ 1,8 <sup>1, 2, 3, 4</sup>	4,7 $\pm$ 1,3	4,2 $\pm$ 0,2 <sup>1, 2, 3, 4</sup>	1,9 $\pm$ 0,19 <sup>1, 3</sup>	0,32 $\pm$ 0,06	6,4 $\pm$ 0,15 <sup>1, 3, 4</sup>
	28	83,7 $\pm$ 11,0 <sup>1, 2</sup>	11,7 $\pm$ 2,8 <sup>2</sup>	3,5 $\pm$ 1,2	6,13 $\pm$ 0,5 <sup>2</sup>	0,9 $\pm$ 0,22 <sup>2</sup>	0,08 $\pm$ 0,03 <sup>1, 2</sup>	7,1 $\pm$ 0,25 <sup>1, 2</sup>
S	2	54,0 $\pm$ 9,2 <sup>2</sup>	10,0 $\pm$ 2,5 <sup>2</sup>	3,6 $\pm$ 0,8 <sup>4</sup>	16,0 $\pm$ 0,4 <sup>1, 2, 4</sup>	2,24 $\pm$ 0,2 <sup>1, 2</sup>	0,76 $\pm$ 0,14 <sup>1, 2</sup>	19 $\pm$ 0,24 <sup>1, 2, 4</sup>
	7	117,7 $\pm$ 9,7 <sup>1, 4</sup>	31,3 $\pm$ 7,0 <sup>1, 4</sup>	6,5 $\pm$ 1,1 <sup>1, 4</sup>	18,2 $\pm$ 0,7 <sup>1, 2, 4</sup>	3,5 $\pm$ 0,5 <sup>1, 2</sup>	0,56 $\pm$ 0,2	22,3 $\pm$ 0,5 <sup>1, 2, 4</sup>
ГС	2	94,1 $\pm$ 3,7 <sup>1, 2, 3, 4</sup>	16,0 $\pm$ 2,3 <sup>1, 2, 4</sup>	3,0 $\pm$ 0,7	6,7 $\pm$ 0,2 <sup>2, 3</sup>	1,23 $\pm$ 0,13 <sup>1, 3</sup>	0,53 $\pm$ 0,14	8,5 $\pm$ 0,15 <sup>2, 3</sup>
	7	102,0 $\pm$ 14,3 <sup>1</sup>	7,2 $\pm$ 0,95 <sup>2</sup>	1,7 $\pm$ 0,2 <sup>2, 3</sup>	5,6 $\pm$ 0,3 <sup>1, 3, 4</sup>	0,94 $\pm$ 0,2 <sup>3, 4</sup>	0,19 $\pm$ 0,03 <sup>4</sup>	6,7 $\pm$ 0,3 <sup>1, 3, 4</sup>
	28	48,6 $\pm$ 11,0 <sup>2</sup>	12,0 $\pm$ 2,1 <sup>2</sup>	1,2 $\pm$ 0,5 <sup>2</sup>	10,03 $\pm$ 0,3 <sup>1, 2</sup>	1,4 $\pm$ 0,23 <sup>1</sup>	0,23 $\pm$ 0,06	17,3 $\pm$ 0,2 <sup>1, 2</sup>
ГСД	2	47,8 $\pm$ 5,5 <sup>2</sup>	5,6 $\pm$ 0,8 <sup>2</sup>	1,6 $\pm$ 0,2 <sup>3</sup>	7,0 $\pm$ 0,7 <sup>2, 3</sup>	1,6 $\pm$ 0,3 <sup>1</sup>	0,57 $\pm$ 0,18	9,1 $\pm$ 0,4 <sup>2, 3</sup>
	7	67,8 $\pm$ 6,7 <sup>1, 3</sup>	7,4 $\pm$ 1,3 <sup>2, 3</sup>	2,0 $\pm$ 0,6 <sup>3</sup>	8,5 $\pm$ 0,2 <sup>1, 2, 3</sup>	2,45 $\pm$ 0,3 <sup>1, 2</sup>	0,38 $\pm$ 0,07	11,3 $\pm$ 0,2 <sup>1, 2, 3</sup>
<sup>1</sup> отличие от интактных крыс при $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> отличие от крыс с эутиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию (S), при $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> отличие от стрессированных крыс с гипотиреозом после введения даларгина (ГСД) при $p < 0,05$ .								

В отличие от центрального лимфопоеза, периферический лимфопоез, по нашим данным, даларгином не стимулировался. Даларгин у крыс с гипотиреозом не оказывал влияния на БП селезенки, масса которой была снижена на протяжении всего наблюдения, как и размеры СТ и их РЦ (табл. 4). Следовательно, даларгин не препятствовал инволютивным процессам в селезенке, а увеличил их продолжительность, что вызвало замедление периферического лимфопоеза.

Таким образом, под влиянием даларгина в условиях гипотиреоза возрастала фагоцитарная функция моноцитов (макрофагов), значительно менее выражена и быстрее развивалась лимфатизация ККМ, стимулировался центральный лимфопоез в ККМ, но тормозился периферический лимфопоез в селезенке. Это отражалось на составе и количестве лимфоцитов крови, которое отличалось отсутствием лимфоцитоза на 2 сутки наблюдения и лимфопенией с положительной динамикой (тогда как у крыс, не получавших даларгин, развивался лимфоцитоз, который сменялся лимфопенией, имеющей отрицательную динамику).

Введение *даларгина* стрессированным крысам с гипотиреозом привело к более раннему развитию лимфоцитоза (на 7 сутки), чем у крыс, не получавших даларгин (табл. 9). При этом численность малых лимфоцитов в крови была в диапазоне нормы, количество средних лимфоцитов увеличилось в 2,25 раза на 2 сутки наблюдения и в 3,45 раза на 7 сутки эксперимента, а количество больших лимфоцитов возросло на 2 сутки наблюдения в 1,6 раза и затем нормализовалось (табл. 9). Из этого следует, что лимфоцитоз у крыс, получавших даларгин, обусловлен преимущественно увеличением численности средних лимфоцитов, образующихся в процессе антигеннезависимого (центрального) лимфопоеза.

В ККМ у стрессированных крыс с гипотиреозом после введения даларгина на 2 сутки наблюдения численность клеток лимфоцитарного ряда снизилась до нормы. При этом количество малых лимфоцитов уменьшилось в 2 раза, средних – в 2,8 раза, больших – в 1,8 раза, по сравнению с аналогичными крысами, не получавшими даларгин. К 7 суткам эксперимента наблюдалась лимфатизация ККМ малыми лимфоцитами, но значительно менее выраженная, чем у крыс, не получавших даларгин. Количество средних и больших лимфоцитов в ККМ на 7 сутки наблюдения не отличалось от значения аналогичных крыс, не получавших даларгин, и было в диапазоне нормы (табл. 9).

Анализируя полученные данные необходимо учесть возрастание числа средних лимфоцитов в крови, которое объясняется либо стимуляцией центрального лимфопоеза (в тимусе и ККМ) и выхода этих клеток в кровь, либо торможением их миграции из крови в периферические органы лимфопоеза.

В селезенке под влиянием даларгина у крыс с гипотиреозом после имобилизационного стрессорного воздействия на 2 сутки наблюдения масса БП была в 1,9 раза меньше нормы, но к 7 суткам эксперимента увеличилась в 2,5 раза (по сравнению с предыдущим сроком) и проявила тенденцию к

увеличению по сравнению с нормой. При этом размеры СТ и их РЦ оставались в 2 раза меньше нормы. Эти данные свидетельствуют о том, что под влиянием даларгина у стрессированных крыс с гипотиреозом на 7 сутки наблюдения образовались новые СТ и периферический лимфопозз усилился, что видно из таблицы 4.

Таким образом, возрастание численности средних лимфоцитов в крови происходит на фоне усиления периферического лимфопозза, что дает основание считать усиление и центрального лимфопозза, несмотря на то, что в ККМ число средних лимфоцитов сохранялось в диапазоне нормы.

Анализ представленных результатов исследования позволяет выделить основные закономерности влияния даларгина на систему агранулоцитов крови у крыс с гипотиреозом:

1) даларгин у нестрессированных крыс с гипотиреозом стимулировал фагоцитарную активность моноцитов (макрофагов); однако, у крыс с гипотиреозом после иммобилизационного стресс-воздействия этот эффект даларгина не проявлялся;

2) даларгин у нестрессированных крыс с гипотиреозом уже после двух инъекций индуцировал лимфопению с тенденцией к восстановлению нормального количества данных клеток (предупреждал развитие лимфоцитоза, переходящего в прогрессирующую лимфопению), тогда как у стрессированных крыс вызывал стойкий лимфоцитоз;

3) даларгин у всех крыс с гипотиреозом уменьшал вдвое лимфатизацию ККМ малыми лимфоцитами и стимулировал центральный лимфопозз;

4) даларгин у нестрессированных гипотиреоидных крыс тормозил периферический лимфопозз, а у крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию, стимулировал, что доказывает иммуномодулирующее действие даларгина.

## 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Выводы

1. У нестрессированных белых крыс с экспериментальным гипотиреозом возрастали масса тела и щитовидной железы, снизилась концентрация тиреоидных гормонов в 5–6 раз, увеличились в 2 раза уровень кортикостерона, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в крови. В селезенке содержание диеновых конъюгатов возрастало в 2,8 раза, уровень малонового диальдегида и антиокислительной активности увеличились в 1,6 раза.

2. Установлено, что при коррекции экспериментального гипотиреоза даларгином у стрессированных белых крыс снизилась масса щитовидной железы в 4,9 раза на фоне увеличения продукции тиреоидных гормонов при одновременном снижении кортикостерона в крови. Снижение массы селезенки было незначительным, но проявилось уменьшением селезеночных телец в 1,4 раза и их реактивных центров 1,85 раза, с одновременным увеличением нако-

пления продуктов липопериоксидации на 25 % и возрастанием антиокислительной активности органа на 42,5 %.

3. При экспериментальном гипотиреозе (после коррекции даларгином) в крови у стрессированных крыс наблюдалось повышение концентрации тиреоидных гормонов и активизация процесса липопероксидации на фоне увеличения содержания кортикостерона в 5 раз, а также диеновых конъюгатов в 4 раза, с одновременным возрастанием антиокислительной активности крови в 2 раза, тогда как у нестрессированных крыс этот препарат способствовал снижению суммарной концентрации продуктов липопероксидации на 20 %, нормализации содержания тиреоидных гормонов и уменьшению концентрации кортикостерона к концу эксперимента.

4. Выявлено, что при экспериментальном гипотиреозе в костномозговом депо в 2 раза снижается количество эритроцитов, в 3 раза уменьшается пролиферация и в 16 раз дифференцировка клеток эритрона, приводящие к снижению осмотической резистентности эритроцитов в 2 раза и их усиленной гибели в селезенке.

5. Введение даларгина крысам с экспериментальным гипотиреозом способствует восстановлению количества эритроцитов в костномозговом депо и периферической крови, улучшает пролиферацию и дифференцировку клеток эритрона, приводит к нормализации осмотической резистентности эритроцитов и снижает их гибель в селезенке.

6. При иммобилизационном стресс-воздействии у крыс с экспериментальным гипотиреозом происходит нормализация дифференцировки эритроцитов, увеличивается их костномозговое депо в 2 раза, осмотическая резистентность на 30–74 % и снижается их гибель в селезенке на 23 %.

7. Применение даларгина в дозе 0,1 мг/кг массы тела по предложенной схеме при иммобилизационном стрессе у крыс с экспериментальным гипотиреозом способствует нормализации пролиферации и созреванию клеток эритропоэза по гомобластическому пути, полному восстановлению костномозгового депо эритроцитов и их количественному составу в периферической крови, а также в 2–3 раза снижает разрушение эритроцитов в селезенке.

8. Лейкоцитарное звено красного костного мозга отвечало на гипотиреоз стойкой эозинопенией, колебаниями количества нейтрофилов и лимфоцитов в крови, возрастанием в красном костном мозге численности малых лимфоцитов в 3,4–3,7 раза, количества клеток мегакариоцитарного, базофильного ростков и центрального лимфопоэза в 2–3 раза при сохранении нормального миелопоэза и депо зрелых эозинофилов, нейтрофилов и моноцитов. Однако при этом в 2 раза снижалась масса селезеночных телец и их реактивных центров (депрессия периферического лимфопоэза).

9. Установлено, что при введении даларгина по предложенной схеме у крыс с гипотиреозом нормализовались лимфатизация костного мозга и мегакариоцитопоэз, активировался нейтрофилопоэз, ликвидировалась к 28 суткам эксперимента эозинопения, но при этом наблюдалась устойчивая лейкопения, нейтропения и лимфопения и замедлялся эозинофилопоэз.

10. Влияние стресса на лейкоцитарное звено в условиях гипотиреоза проявлялось менее продолжительной эозинопенией, кратковременной лейкопенией, лимфо- и нейтропенией, которые сопровождались более интенсивной лимфатизацией красного костного мозга (малых лимфоцитов в 4,5 раза больше нормы), замедлением нейтрофилопоза и частичным сохранением депрессии периферического лимфопоза.

11. Установлено, что введение даларгина стрессированным крысам с гипотиреозом снижает в 2 раза лимфатизацию костного мозга, полностью ликвидирует лейкопению, нейтро- и лимфопению, препятствует замедлению эозинофилопоза, нормализует численность мегакариоцитов, улучшает нейтрофилопоз, центральный и периферический лимфопоз, в результате чего происходит отсроченный лимфоцитоз.

### **Практические предложения**

Для коррекции гипотиреоза в условиях стрессовых ситуаций животных предлагаем применять даларгин (синтетический аналог опиоидного пептида лей-энкефалина) в следующих дозах и режимах введения:

в условиях дефицита йода в биосфере и возникновении гипотиреоидного состояния для коррекции структурно-функционального статуса системы крови вводить даларгин внутримышечно в дозе 0,1 мг/кг массы тела ежедневно в течение 10 дней через каждые 2–3 месяца;

перед ожидаемым стрессорным воздействием вводить даларгин внутримышечно в дозе 0,1 мг/кг массы тела двукратно – за сутки и непосредственно перед стрессорным воздействием.

Результаты исследований могут быть использованы при составлении учебно-методических изданий, написаний монографий по диагностике болезней, физиологии, патофизиологии, терапии, цитологии и гистологии, а также при проведении научных исследований в данной области и в учебном процессе при чтении лекций, проведении практических занятий, семинаров при ведении соответствующих дисциплин в высших учебных заведениях.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

В перспективе дальнейшей разработки темы исследований планируется использовать предложенную схему коррекции гипотиреоза при решении проблем в промышленном животноводстве для профилактики технологических стрессов у сельскохозяйственных животных. Дальнейший экспериментальный поиск направить в сторону создания математической модели взаимосвязи между элементами системы крови с использованием эффективных фармакологических комплексов на основе даларгина (синтетический аналог опиоидного пептида лей-энкефалина) для профилактики возникновения технологических стрессов у сельскохозяйственных животных.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ

1. Гармаева, Д. В. Процессы липопероксидации в плазме крови и селезенке у стрессированных крыс в условиях гипотиреоза и возможность их коррекции даларгином / Д. В. Гармаева, Р. З. Сиразиев // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2023. – № 2. – С. 129–134.
2. Гармаева, Д. В. Коррекция даларгином активности перекисного окисления липидов в плазме крови и селезенке у белых крыс с экспериментальным гипотиреозом / Д. В. Гармаева, Р. З. Сиразиев, А. И. Кузнецов // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2023 – № 1 (57).
3. Гармаева, Д. В. Влияние даларгина на миелоидное звено системы крови у белых крыс с экспериментальным гипотиреозом / Д. В. Гармаева, С. Д. Намсараев, С. Г. Долганова // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2016. – № 116 (2). – С. 1–10.
4. Гармаева, Д. В. Влияние даларгина на эритроидное звено системы крови у стрессированных животных с гипотиреозом / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева, Ч. Б. Кушеев, О. В. Саловаров // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2014. – № 5. – С. 186–190.
5. Гармаева, Д. В. Состояние агранулоцитов в периферической крови и агранулоцитопоз у стрессированных животных с гипотиреозом / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева, Ч. Б. Кушеев, О. В. Саловаров // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2014. – № 3. – С. 148–152.
6. Гармаева, Д. В. Изменения в миелоидном звене системы крови у стрессированных животных с экспериментальным гипотиреозом / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева // Вестник Бурятского государственного университета. Серия: Биология, география. – 2014. – № 4 (1). – С. 91–97.
7. Гармаева, Д. В. Влияние даларгина на агранулоцитарное звено системы крови у животных с экспериментальным гипотиреозом / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2013. – № 12. – С. 166–170.
8. Гармаева, Д. В. Состояние эритроидного звена системы крови у стрессированных животных с гипотиреозом / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева, О. А. Макарова, Н. Г. Макарова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 1 (83). – С. 112–114.
9. Гармаева, Д. В. Корректирующее действие даларгина при экспериментальном гипотиреозе / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева, Н. Г. Макарова, Л. К. Носкова // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М. К. Аммосова. – 2011. – Т. 8. – № 2. – С. 50–53.

10. Макарова, Н. Г. Коррекция структурных нарушений в печени стрессированных животных с гипотиреозом / Н. Г. Макарова, Л. С. Васильева, Д. В. Гармаева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 6 (82). – С. 168–170.
11. Гармаева, Д. В. Состояние эритроидного звена системы крови при экспериментальном гипотиреозе / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева, О. А. Макарова, Н. Г. Макарова // Вестник Бурятского государственного университета. Серия: Биология, география). – 2011. – Вып. 4. – С. 171–173.
12. Гармаева, Д. В. Коррекция даларгином процессов липопероксидации у нестрессированных животных с гипотиреозом / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева, Н. Г. Макарова, М. К. Носкова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 6 (82). – С. 160–163.
13. Макарова, Н. Г. Структура печени при стрессе у животных с гипотиреозом / Н. Г. Макарова, Л. С. Васильева, И. С. Выборова, Д. В. Гармаева // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 69–71.
14. Макарова, Н. Г. Структура печени при коррекции экспериментального гипотиреоза даларгином / Н. Г. Макарова, Л. С. Васильева, И. С. Выборова, Д. В. Гармаева // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 81–84.
15. Макарова, Н. Г. Структура печени при экспериментальном гипотиреозе / Н. Г. Макарова, Л. С. Васильева, Д. В. Гармаева // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 42–44.
16. Гармаева, Д. В. Коррекция арабиногалактаном нарушений, вызванных гипотиреозом в сочетании со стрессом / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева, Н. Г. Макарова // Труды Кубанского государственного аграрного университета. Серия: ветеринарные науки. – 2009. – № 1 (Ч. 2). – С. 262–265.
17. Макарова, Н. Г. Процессы липопероксидации при стрессе на фоне гипотиреоза и возможность их коррекции / Н. Г. Макарова, Д. В. Гармаева, Л. К. Носкова, А. В. Краев, Л. С. Васильева // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 8. – С. 22–24.

### **Публикации в международных базах данных Scopus**

18. Garmaeva D. V., Adushinov D. S., Kuznetsov A. I., Mirvaliev F. S. Piasma concentration of thyroid hormones and corticosterone in hypothyroid rats and its correction by synthesing encephalin // AIP Conference Proceedings. 2022. Vol. 2467. P. 070038. <https://doi.org/10.1063/5.0093895>.
19. Garmaeva D. V., Adushinov D. S., Kuznetsov A. I., Frolenko A. O., Artemenko K. M. The effect of opioid leu-enkephalin on the agranulocyte link of the blood system in animals with hypothyroidism under stress // AGRITECH-IV-2020 IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2021. Vol. 677. P. 042040. doi:10.1088/1755-1315/677/4/042040.



20. Garmaeva D. V. Effect of leu-enkephalin analogue on the myeloid compartment of the blood system in hypothyroid white rats under stress conditions // Journal Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2022. – Vol. 173. No. 1. P. 6–10. doi: 10.1007/s10517-022-05479-2.

### **Публикации в материалах конференций и других научно-практических изданиях**

21. Garmaeva D. V., Adushinov D. S., Kuznetsov A. I. Opioid leu-enkephalin correction of experimental hypothyroidism under stress // Forum Scientific International des Universités Scienceéd Ucation Pratique. Toronto, 2020. – P. 163–169.

22. Гармаева, Д. В. Процессы липопероксидации в условиях гипотиреоза и возможность их коррекции / Д. В. Гармаева // Климат, экология, сельское хозяйство Евразии : материалы III междунар. науч.-практ. конф. – Иркутск, 2014. – С. 188–192.

23. Гармаева, Д. В. Концентрация тиреоидных гормонов в плазме крови, массе тела и щитовидной железы у нестрессированных и стрессированных животных с гипотиреозом / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева // Fundamental Science and Technology – Promising Developments. – 2014. – Vol. 1 – P. 13–15.

24. Гармаева, Д. В. Изменения в соотношении агранулоцитов в периферической крови и агранулоцитопоз у животных с экспериментальным гипотиреозом / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева // Альманах современной науки и образования. – 2014. – № 4 (83). – С. 40–44.

25. Гармаева, Д. В. Состояние миелоидного звена системы крови у животных с экспериментальным гипотиреозом / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева, Н. Г. Макарова // Актуальные проблемы современной биологии и здоровья человека : материалы XII междунар. науч.-практ. конф. – Николаев, 2012. – С. 89–93.

26. Гармаева, Д. В. Изменения количества мегакариоцитов в красном костном мозге у нестрессированных и стрессированных животных с гипотиреозом, получавших и не получавших даларгин / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева, Н. Г. Макарова // Современные проблемы гуманитарных и естественных наук : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Москва, 2012. – С. 62–65.

27. Гармаева, Д. В. Изменения в эритроидном звене у животных с экспериментальным гипотиреозом под влиянием даларгина / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева, Н. Г. Макарова // Естественные науки: актуальные вопросы и тенденции развития : материалы междунар. заочной науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2011. – С. 18–25.

28. Гармаева, Д. В. Корректирующее действие арабиногалактана при экспериментальном гипотиреозе / Д. В. Гармаева, Н. Г. Макарова, Л. К. Носкова, О. В. Колбасеева // Вклад молодых ученых в реализацию приоритетного национального проекта «Развитие АПК» : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Троицк, 2008. – С. 18–24.

29. Гармаева, Д. В. Перекисное окисление липидов в условиях гипотиреоза и его коррекция даларгином / Д. В. Гармаева, Н. Г. Макарова, Л. С. Васильева, А. В. Краев // Актуальные вопросы инвазионной и инфекционной патологии животных : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Улан-Удэ, 2008. – С. 126–128.

30. Гармаева, Д. В. Применение синтетического аналога опиоидного нейропептида лей-энкефалина для коррекции изменений в системе крови при стрессе и гипотиреоидном состоянии / Д. В. Гармаева, Д. С. Адушинов // Практические рекомендации для специалистов агропромышленного комплекса. – Иркутск, 2016. – 26 с.

*Научное издание*

Гармаева Дэнсэма Владимировна

ХАРАКТЕРИСТИКА И КОРРЕКЦИЯ  
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КРАСНОГО КОСТНОГО  
МОЗГА, СЕЛЕЗЕНКИ, КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ  
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И В УСЛОВИЯХ СТРЕССА

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени доктора биологических наук

Подписано в печать 30.05.2025 г. Выход в свет 06.06.2025  
Формат 60×90/16. Уч.-изд. л – 2,49. Усл. печ. л. – 2,47.  
Печать 100 экз. Заказ 146.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Дальневосточный государственный аграрный университет»

---

Отпечатано в отделе оперативной полиграфии  
Дальневосточного государственного  
аграрного университета  
675005, г. Благовещенск, ул. Политехническая, 86

