

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 агробиотехнологий 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 универ-
ситет»

Пудовкин Николай Александрович

доктор биологических наук, профессор, заведующий
кафедрой морфологии, патологии животных и биоло-
гии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный уни-
верситет генетики, биотехнологии и инженерии имени
Н. И. Вавилова»

Лашин Антон Павлович

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

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Краснодарский научный центр по зоотех-
нии 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. Поли-
техническая, 86, корп. 1, ауд. 115.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Дальневосточный
ГАУ» и на сайтах <http://www.dalgau.ru>, <https://vak.minobrnauki.gov>. Отзывы на автореферат
можно отправлять на e-mail: dis35201301@dalga.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; Тащенова 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; Зохиров 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, антистрессорным 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; Сергиева 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 морффункционального 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 морффункциональной 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 нестressedированных 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 нестressedированных белых крыс с экспериментальным гипотиреозом морффункциональное состояние щитовидной железы и селезенки после коррекции даларгином.

3. Выявить и сравнить у нестressedированных и stressedированных 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 нестressedированным гипотиреоидным крысам перед иммобилизационным стрессорным воздействием ослабляло стимуляцию процессов липопероксидации, снижало лимфатизацию костного мозга,

понижало в 2–3 раза гибель эритроцитов в селезенке, активировало эритро-поэз, 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 корrigирующее 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 нестressedированных и stressedированных 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. Использованные методики позволили решить поставленную цель и задачи, получить достоверные и доступные анализу 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/EC).

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 даларгином.

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 даларгином.

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

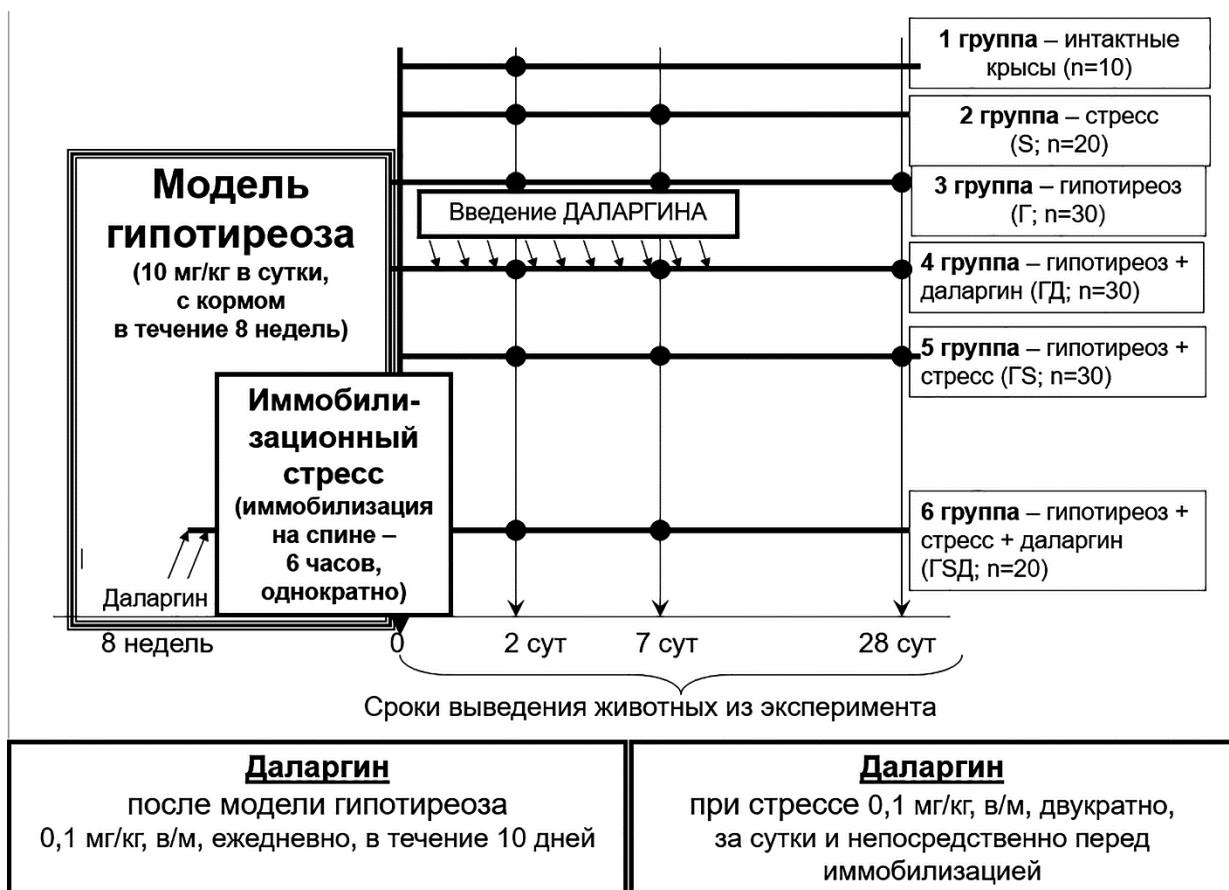


Рисунок 2 – Дизайн исследования

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 гипотиреоидным состоянием.

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 корrigирующего 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 H. 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 – проэритробласти; БН – базофильные нормобласти; ПН – полихроматофильные нормобласти; ОН – окси菲尔льные нормобласти; Эр – зрелые эритроциты в костном мозге; МЦ – миелоциты; ММЦ – метамиелоциты; П – палочкоядерные гранулоциты; С – сегментоядерные гранулоциты; Σ – сумма всех клеток эритроидного ряда в формулах (1) и (2) и сумма всех клеток нейтрофильного или эозинофильного ростка в формулах (3) и (4).

Мегакариоцитопоэз, базофильно- и моноцитопоэз оценивали по суммарному количеству клеток мегакариоцитарного, базофильного и моноцитарного ростков. Активность лимфопоэза 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 T₄) и трийодтиронина (общий T₃). Сыворотку получали путем центрифугирования цельной крови (взятой из сонной артерии после эфирной эвтаназии) при 2 500 об/мин в течение 15 минут. Свободный T₄ более достоверно характеризует гормонпродуцирующую функцию

щитовидной железы, чем свободный Т₃, так как Т₄ продуцируется только щитовидной железой, а основная доля Т₃ (80 %) образуется на периферии в результате дейодирования Т₄ и лишь 20 % Т₃ продуцируется щитовидной железой. Концентрацию кортикостерона в плазме крови определяли на биохимическом анализаторе «Scrum 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 – диеноевых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), а также антиокислительную 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 АOA 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 %. Даные считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (Лloyd Э., 1989; Кулакичев 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 Т₃ в 5 раз, свободного Т₄ 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±6,3	21,7±4,01	2,5±0,45	17,5±1,1	92,88±2,1
Г	2	214,1±14,2 ¹	114,5±8,3 ¹	0,5±0,01 ¹	2,7±1,1 ¹	178,5±15,54 ¹
	7	228,5±9,8 ¹	61,7±4,8 ¹	0,8±0,004 ¹	9,4±0,4 ¹	396,17±1,96 ¹
	28	241,2±19,3	80,0±14,1	0,97±0,02 ¹	2,5±0,5 ¹	196,18±3,65 ¹
ГД	2	217,7±11,6	48,3±5,4 ^{1,2}	1,5±0,8 ^{1,2}	11,9±7,1 ²	198,7±5,85 ¹
	7	206,3±8,5	50,0±4,5 ^{1,3}	–	–	29,09±0,21 ^{1,2}
	28	226,7±6,2 ¹	23,3±5,6 ²	2,6±0,3 ²	15,9±2,2 ²	–
S	2	175,2±6,02	20,0±5,2	4,6±1,2 ¹	28,7±4,2 ^{1,3}	395,0±12,08 ^{1,3}
	7	167,7±6,7	25,0±2,2	2,3±0,2	20,3±3,6 ³	253,63±19,2 ^{1,3}
ГС	2	215,8±13,9	111,0±6,9 ^{1,3}	1,6±0,23 ^{2,3}	5,6±1,5 ^{1,3}	246,77±15,65 ^{1,2,3}
	7	233,0±10,9 ³	51,7±4,01 ^{1,2,3}	2,9±0,4	3,5±0,9 ^{1,2,3}	131,45±0,41 ^{1,2,3}
	28	208,2±25,3 ³	58,3±3,1 ^{1,2}	1,1±0,7	9,5±2,9 ^{1,2}	994,36±25,49 ¹
ГСД	2	228,0±13,8	51,7±4,8 ^{1,2,3,4}	1,4±0,2 ^{1,3}	1,8±0,3 ^{1,3,4}	280,64±25,97 ^{1,2}
	7	238,2±15,7	43,3±4,9 ^{1,3,4}	3,2±0,3	14,6±2,02 ^{1,3,4}	314,39±3,01 ^{1,2}
	28	–	–	–	–	127,62±1,6 ^{1,2}

¹ отличие от интактных крыс при $p < 0,05$; ² отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$; ³ отличие от крыс с эутиреозом при $p < 0,05$; ⁴ отличие от крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию с введением даларгина (ГСД) при $p < 0,05$; S – крысы с эутиреозом, ГС – крысы с гипотиреозом после иммобилизационного стрессорного воздействия; ГСД – 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 нестressedированных 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 животных	Срок набл., сут.	ДК, мМ/л		МДА, мМ/л		АОА, усл. ед.	
		кровь	селезенка	кровь	селезенка	кровь	селезенка
Инт	–	10,6±1,1	7,5±0,2	5,02±0,7	4,4±0,01	0,4±0,13	0,15±0,02
Г	2	22,1±1,4 ¹	7,2±1,5	4,6±0,4	3,8±0,7	0,2±0,07 ³	0,2±0,05
	7	20,2±3,4 ¹	17,9±1,96 ¹	5,25±0,4	5,7±0,5 ¹	0,4±0,05	0,2±0,04
	28	26,5±3,7 ¹	21,1±3,9 ¹	4,7±0,12	6,9±0,6 ¹	0,1±0,05	0,24±0,04 ¹
ГД	2	14,8±1,1 ^{1, 2}	10,1±0,6 ¹	5,2±0,6	7,5±0,2 ^{1, 2}	0,2±0,06 ^{1, 2}	0,1±0,01
	7	23,1±2,1 ¹	26,5±2,5 ^{1, 2}	4,4±0,3	5,6±0,6	0,2±0,03 ^{1, 2}	0,2±0,03
	28	19,4±1,7 ¹	17,6±2,02 ¹	7,2±0,8 ^{1, 2}	5,1±0,5	0,4±0,06 ²	0,25±0,07
S	2	36,1±2,4 ^{1, 2}	34,5±1,4 ¹	3,81±0,3	4,0±0,3 ⁴	0,4±0,04	0,3±0,01 ¹
	7	38,1±1,3 ^{1, 2}	26,8±1,3 ¹	4,64±0,4 ⁴	5,3±0,3 ¹	0,6±0,1 ⁴	0,3±0,06 ¹
ГС	2	32,2±0,9 ^{1, 2}	21,7±1,2 ^{1, 2, 3}	5,4±0,5 ³	6,0±0,6 ^{1, 2, 3}	0,4±0,04 ²	0,2±0,1
	7	36,7±2,5 ^{1, 2}	31,1±3,3 ^{1, 2}	3±0,3 ^{1, 2, 3, 4}	6,5±0,5 ¹	0,3±0,04 ³	0,23±0,05
	28	47,4±2 ^{1, 2}	33,3±2 ^{1, 2}	1,3±0,13 ^{1, 2}	7,4±0,3 ¹	0,6±0,1 ²	0,3±0,1
ГСД	2	20,5±1,1 ^{1, 3, 4}	22,0±0,4 ^{1, 2, 3}	4,5±0,2	5,5±0,4 ^{2, 3}	0,3±0,07 ^{2, 3}	0,2±0,04 ³
	7	22,6±3,1 ^{1, 2, 3, 4}	25,0±3,2 ¹	6,6±0,7 ³	5,8±0,3 ¹	0,3±0,04 ^{2, 3}	0,4±0,1 ^{1, 2}

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

превышало в 1,7 раза уровень у интактных крыс. При этом в условиях эутиреоза в селезенке АОА повысилась, в то время как в условиях гипотиреоза только намечалась тенденция к ее возрастанию (табл. 2).

После инъекций даларгина на фоне гипотиреоза суммарная концентрация продуктов ПОЛ в крови снизилась, тогда как в селезенке изменялась не одинаково. Так, у стрессированных крыс уменьшилась, а у нестressedированных крыс, наоборот, увеличилась, что свидетельствует о заторможенной миграции продуктов ПОЛ из органа в кровь. Обнаруженное прогрессивное увеличение концентрации АОА в селезенке, которое к 28 суткам наблюдения превышало в 1,7 раза норму, связано с антиоксидантными свойствами даларгина (Заболотских И. Б., 2002). Таким образом, установлено, что после инъекций даларгина стрессированным крысам с гипотиреозом процессы ПОЛ в организме существенно снижались.

3.2 Структурно-функциональные изменения эритроидного звена костного мозга и красная пульпа селезенки при гипотиреозе в условиях иммобилизационного стресс-воздействия и его регуляция аналогом опиоидного лей-энкефалина

В результате проведенного исследования выявлено долговременное снижение ОРЭ в условиях гипотиреоза, а также дестабилизация их мембран и усиление гибели данных клеток (табл. 3). Об этом свидетельствует возрастание в 3,5 раза количества гемосидерина в красной пульпе (КП) селезенки при сохранении ее исходной массы.

Таблица 3 – Показатели периферической крови (n=10 в каждом сроке)

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±0,4	5,3±0,2	4±0,005	0,5±0,006	0,93±0,008	11,8±1,01
Г	2	2,4±0,7 ^{1,3}	6,3±0,4	4,2±0,9	0,7±0,1 ¹	1,2±0,3	13,1±1,4 ³
	7	2,4±0,4 ¹	6,5±0,2 ¹	6,02±0,3 ¹	0,09±0,05 ¹	0,3±0,04 ¹	10,6±0,7 ^{3,4}
	28	2,5±0,5 ¹	6,3±0,13 ¹	4,5±0,3	1,04±0,1 ¹	0,7±0,2 ¹	11,7±1,8
	2	0,7±0,25 ^{2,4}	5,5±0,2 ²	4,2±0,2	0,5±0,2	0,5±0,2 ^{1,2}	8,8±0,98 ^{2,3,4}
ГД	7	0,2±0,05 ^{2,3,4}	6,4±0,3 ¹	4,0±0,13	0,6±0,1 ^{1,2}	0,6±0,1 ^{1,2}	8,6±0,4 ^{1,2,3,4}
	28	3,6±0,9	6,5±0,5 ¹	3,8±0,3	0,14±0,04 ^{1,2}	1,2±0,3 ^{1,2}	9,1±0,9 ¹
	2	0,3±0,6 ^{1,2,4}	4,8±0,3	3,6±0,1	0,4±0,2	0,8±0,2	23,8±0,7 ^{1,2,4}
S	7	2,2±0,5 ¹	5,5±0,7	3,3±0,3	0,2±0,2 ¹	2±0,4 ¹	25,7±0,5 ^{1,2,4}
	2	2,3±0,2 ^{1,2,3,4}	6±0,2 ^{1,2,3,4}	4,1±0,01 ⁴	0,6±0,006 ^{3,4}	1,4±0,01 ^{1,3,4}	11,5±0,7 ³
ГС	7	4,2±0,6 ^{2,3,4}	5,4±0,3	4,1±0,06 ⁴	0,4±0,003 ^{2,3,4}	1,0±0,007 ^{2,3,4}	8,2±1,2 ^{1,2,3,4}
	28	3,03±0,6 ¹	6,3±0,6 ¹	4,8±0,009	0,59±0,007 ²	1,0±0,01 ²	14,2±3,8
	2	2,7±0,5 ³	4,5±0,3	3,4±0,005	0,7±0,02 ³	0,4±0,005 ^{1,2,3}	12,6±0,8 ³
ГСД	7	2,2±0,7 ¹	6±0,4	4,6±0,007	0,5±0,006 ^{2,3}	0,8±0,01 ^{2,3}	14,4±1,3 ^{2,3}

¹ отличие от интактных крыс при $p < 0,05$; ² отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$; ³ отличие от стрессированных крыс с эутиреозом (S) при $p < 0,05$; ⁴ 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 нестressedированных 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 животных	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 ^{1, 3}	111,5±6,1 ^{1, 3, 4}	0,28±0,02 ¹	0,059±0,0042 ¹
	7	1,11±0,007	0,92±0,02 ¹	0,19±0,02	255,0±5,7 ^{1, 3}	104,3±3,5 ^{1, 3, 4}	0,17±0,02 ¹	0,074±0,0061 ¹
	28	1,22±0,1	0,97±0,03 ¹	0,25±0,03	213,6±5,2 ¹	87,6±2,3 ¹	0,31±0,02 ¹	0,071±0,0039 ¹
ГД	2	0,95±0,08	0,76±0,02	0,19±0,02	175,6±3,7 ^{1, 2}	74,4±2 ^{1, 2, 4}	0,21±0,01 ^{1, 2}	0,032±0,0021 ^{1, 2}
	7	0,92±0,07 ²	0,73±0,02 ²	0,19±0,02	212,5±4,6 ^{1, 2, 3}	88,0±2,3 ^{1, 2, 3, 4}	0,26±0,02 ^{1, 2}	0,046±0,0032 ^{1, 2}
	28	0,94±0,07	0,75±0,02 ²	0,19±0,02 ²	213,0±5,6 ¹	89,1±3 ¹	0,17±0,01 ^{1, 2}	0,041±0,0017 ^{1, 2}
S	2	0,92±0,05	0,8±0,02	0,12±0,02 ¹	182,6±5,5 ^{1, 2}	73,2±2,7	0,21±0,01 ¹	0,037±0,0027 ¹
	7	0,85±0,09	0,7±0,02	0,14±0,02 ¹	189,3±6 ^{1, 2}	75,0±2,1	0,11±0,01	0,0289±0,0019 ¹
ГС	2	0,67±0,08 ^{2, 3}	0,53±0,01 ^{1, 2, 3, 4}	0,14±0,01 ^{1, 2}	192,5±55,5	84,5±26,8 ¹	0,09±0,01 ^{2, 3, 4}	0,0195±0,0014 ^{1, 2, 3}
	7	1,12±0,14	0,91±0,02 ^{1, 3}	0,2±0,02 ⁴	189,0±52,4	67,4±18 ¹	0,19±0,01 ^{1, 3, 4}	0,053±0,0034 ^{1, 2, 3, 4}
	28	0,98±0,21	0,82±0,02 ^{1, 2}	0,16±0,02 ^{1, 2}	168,0±58,5	68,1±23,6 ¹	0,2±0,02 ^{1, 2}	0,044±0,0027 ^{1, 2}
ГСД	2	0,73±0,05 ^{2, 3}	0,61±0,01 ^{1, 2, 3}	0,12±0,01 ^{1, 2}	194,3±9,1 ¹	66,3±2,6 ^{1, 2}	0,12±0,01 ^{1, 2, 3}	0,0191±0,0011 ^{1, 2, 3}
	7	1,3±0,16 ³	1,0±0,03 ^{1, 3}	0,3±0,03 ³	201,0±6,8 ^{1, 2}	77,8±3,3 ^{1, 2}	0,06±0,03 ²	0,0586±0,0041 ^{1, 3}

¹ отличие от интактных крыс при $p < 0,05$; ² отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$; ³ отличие от крыс с эутиреозом (S) при $p < 0,05$; ⁴ 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, даларгиноказал 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 возрастила 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-эритробласти	Базоф. нормобласти	Полихром. нормобласти	Оксифил. нормобласти	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 ¹	3,5±0,7 ¹	582,5±21,4 ¹	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 ¹	7,2±0,9	182,2±9,4 ¹	66,0±1,7 ¹	46,5±1,8 ¹	1,8±0,2 ¹
ГД	2	99,3±8,2 ¹	12,5±1,4 ¹	78,7±6	110,0±6,5 ²	7,2±1,5 ²	371,3±21,0 ²	86,7±3,0	89,0±4,0 ²	1,0±0,0 ²
	7	106,2±5,3	9,7±0,6 ^{1, 2}	56,3±5	114,5±6,1 ²	6,5±1,2	375,3±34,3	89,0±5,0	86,0±6,4	1,0±0,0 ²
	28	83,8±6,5 ^{1, 2}	14,2±2,5	88,0±13	131,2±8,0 ¹	10,7±1,0 ²	443,2±30,0 ²	103,7±3,0 ²	105,0±5,3 ²	1,3±0,2 ²
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 ¹
	7	144,3±5,4	17,3±2,7	84,2±4,8 ¹	120,7±11,0	4,3±1 ¹	222,7±21,8 ¹	65,6±2,0	58,0±51,0 ¹	2,0±0,4
ГS	2	123,3±6 ²	8,6±0,8 ^{1, 2, 3}	29,7±4,5 ^{1, 2, 3}	43,7±5,6 ^{1, 3}	2±1,1 ^{1, 3}	572,7±17,0 ^{1, 3}	93,5±1,2	122,0±3,1	1,0±0,0 ²
	7	110,0±8,5	14,7±2,4	83,0±7,2	128,5±8,3 ^{1, 2}	11,5±1,8 ³	402,0±21,0 ³	96,3±3,4	96,1±3,7	2,7±0,5 ^{1, 2, 3}
	28	165,0±26,5	30,0±5,8	51,0±4,5	78,4±5,7 ²	10,0±4,7	361,2±51,2 ²	68,6±5,4	86,2±0,9 ²	1,4±0,2
ГSД	2	95,0±14,2 ²	9,8±1,6 ^{1, 2, 3}	43,2±3,6 ^{2, 3, 4}	48,4±6,0 ¹	1,2±0,8 ^{1, 3}	601,0±7,2 ^{1, 3}	96,8±4,3	130,0±1,2 ¹	1,6±0,4
	7	75,8±7,0 ^{1, 2}	12,8±1,2 ^{1, 4}	59,4±5,6 ^{3, 4}	150,2±14,4 ^{1, 2}	15,4±3,1 ^{2, 3}	479,4±28,2 ^{2, 3}	115,8±2,4 ^{1, 2}	108,2±5,2	1,2±0,2 ⁴

¹ отличие от интактных крыс при $p < 0,05$; ² отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$; ³ отличие от крыс с эутиреозом (S) при $p < 0,05$;

⁴ отличие от крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию с введением даларгина (ГSД) при $p < 0,05$;

ИП – индекс пролиферации; ИС – индекс созревания; ГS – 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 нестressedированных и stressedированных 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 даларгином ($n=10$ в каждом сроке)

Группы животных	Срок набл., сут.	Клетки базофилопоэза, из 1 000 клеток	Базофилы в крови, $\times 10^9/\text{л}$	Клетки моноцитопоэза, из 1 000 клеток	Моноциты в крови $\times 10^9/\text{л}$
Инт.	–	2,8±0,9	0,0001	3,2±1,1	0,08±0,04
Г	2	1,3±0,2	наблюдалось следовое количество клеток	1,2±0,3 ^{3, 4}	0
	7	2,0±0,5		3,0±0,5	0,15±0,06
	28	5,8±0,9 ¹		2,0±0,3	0,12±0,04
ГД	2	1,7±0,5		2,5±0,4 ²	0,07±0,04
	7	0,8±0,5		3,0±0,4 ⁴	0,10±0,01
	28	4,7±0,5		1,7±0,3	0,09±0,05
S	2	1,2±0,4		3,0±0,7 ²	0,14±0,10
	7	1,5±0,3		2,7±0,4 ⁴	0,09±0,05
ГС	2	1,7±0,3		3,0±0,4 ²	0,10±0,04
	7	8,0±1,0 ^{1, 2, 3, 4}		1,5±0,2 ^{2, 3}	0,05±0,03
	28	4,4±0,5		3,0±0,6	0,17±0,07
ГСД	2	2,0±0,6		3,0±0,7 ²	0,13±0,09
	7	3,2±1,0 ⁴		1,2±0,2 ^{2, 3}	0,10±0,05

¹ отличие от интактных крыс при $p < 0,05$; ² отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$; ³ отличие от крыс с эутиреозом после иммобилизационного стрессорного воздействия (S) при $p < 0,05$; ⁴ отличие от stressedированных крыс с гипотиреозом, получавших даларгин (ГСД) при $p < 0,05$.

У нестressedированных 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 выявилаась 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 животных	Срок набл., сут.	Эозинофилопоэз (из 1 000 клеток) %						Абсолютное кол-во эозинофилов в периферической крови, $\times 10^9/\text{л}$
		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 ³	9,5 \pm 2,8 ³	3,5 \pm 1,02	20,7 \pm 5,8 ³	4,2 \pm 1,3 ³	18,4 \pm 4,3 ³	0,98 \pm 0,2 ^{3,4}
	7	21,0 \pm 1,7 ^{1,3}	10,4 \pm 2,2 ³	2,4 \pm 0,7	29,2 \pm 4,2 ^{3,4}	5,2 \pm 1,04 ³	22,7 \pm 2,4 ^{3,4}	0,4 \pm 0,11
	28	37,8 \pm 2,5 ¹	16,7 \pm 1,6	3,8 \pm 0,5 ¹	25,0 \pm 5,0	6,4 \pm 0,6	24,1 \pm 3,2	0,37 \pm 0,1 ¹
ГД	2	20,2 \pm 1,4 ³	8,0 \pm 2,0 ^{1,3}	2,7 \pm 0,9	18,3 \pm 3,0 ³	3,4 \pm 0,7 ³	16,6 \pm 1,8 ³	0,3 \pm 0,11 ^{1,2}
	7	11,0 \pm 2,1 ^{2,3}	5,0 \pm 1,4 ³	1,2 \pm 0,3 ³	17,2 \pm 2,7 ²	2,7 \pm 0,6 ³	12,8 \pm 1,5 ²	0,5 \pm 0,1
	28	14,5 \pm 3,1 ²	8,3 \pm 2,5 ²	3,3 \pm 1,1	16,2 \pm 3,7	3,8 \pm 1,1	13,3 \pm 2,6 ²	0,6 \pm 0,1
S	2	57,2 \pm 2,2 ^{1,2,4}	35,2 \pm 2,6 ^{1,2}	1,6 \pm 0,5	5,2 \pm 1,4 ^{1,2,4}	9,5 \pm 0,7 ^{1,2,4}	6,96 \pm 1,4 ^{1,2,4}	0,3 \pm 0,1 ^{1,2}
	7	31,5 \pm 1,5 ^{3,4}	28,2 \pm 2,1 ^{1,2}	2,7 \pm 0,4	14,7 \pm 2,0 ²	9,1 \pm 0,6 ^{1,2,4}	13,5 \pm 1,3 ²	0,54 \pm 0,2
ГС	2	22,3 \pm 2,2 ³	11,7 \pm 2,3 ³	2,6 \pm 0,7	16,3 \pm 2,3	4,5 \pm 0,8	15,1 \pm 1,8 ³	0,9 \pm 0,1 ^{3,4}
	7	18,7 \pm 1,1 ^{1,3}	9,7 \pm 0,9 ³	1,3 \pm 0,5	32,0 \pm 5,2 ^{2,3}	3,2 \pm 0,3 ³	10,1 \pm 0,9 ²	0,3 \pm 0,05 ^{1,4}
	28	30,0 \pm 6,4	15,4 \pm 5,01	6,4 \pm 1,6 ¹	18,0 \pm 2,7 ⁴	6 \pm 1,5	18,5 \pm 2,7	0,8 \pm 0,2 ²
ГСД	2	22,0 \pm 3,1 ³	6,6 \pm 1,0 ³	2,8 \pm 1,1	23,2 \pm 6,0 ³	3,1 \pm 0,4 ³	20,2 \pm 3,8 ³	0,4 \pm 0,12 ²
	7	17,6 \pm 4,2 ³	8,2 \pm 2,5 ³	8,6 \pm 6,0	12,2 \pm 2,3 ²	3,7 \pm 1,3 ³	13,4 \pm 3,4 ²	0,7 \pm 0,11

¹ отличие от интактных крыс при $p < 0,05$; ² отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$; ³ отличие от крыс с эутиреозом после иммобилизационного стрессорного воздействия (S) при $p < 0,05$; ⁴ 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 нестressedированных 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 stressedированных гипотиреоидных крыс на 2 сутки наблюдения количество СЯ-нейтрофилов возрастало до нормального значения. На 7 и 28 сутки 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 лишился 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 сутки) 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 возрастила 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 нестressedированных 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. Ускорилось 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 выявились 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 сохранилась низкой. К 28 суткам ИП нормализовалась, ИС ускорилась 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 нейтрофилопоэза 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.	Нейтрофилопоэз (из 1 000 клеток), %						Абсолютное кол-во нейтрофилов в периферической крови, $\times 10^9/\text{л}$	Общее количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	
		МЦ	ММЦ	ПЯ	СЯ	ИП	ИС			
Инт.	–	18,33±5,4	22±3,8	62±8,8	31±7,6	77±11,6	141,8±20,1	0,02±0,02	2,07±0,23	2,1±0,12
Г	2	13,7±1,8	16,5±3,03	24,7±4 ^{1, 3}	11,8±2,04 ^{1, 4}	36,1±6 ¹	60,6±9,1 ^{1, 4}	0,13±0,08	0,83±0,41 ^{1, 4}	0,96±0,24 ^{1, 3, 4}
	7	21,8±3,6	19,2±1,1 ⁴	47,6±3,5 ⁴	68,2±9,8 ^{1, 3, 4}	74±6,3 ⁴	213,8±26,3 ^{1, 3}	0,04±0,03	3,1±0,32 ^{1, 3}	3,14±0,2 ^{1, 4}
	28	25,4±3	27,4±1,8	45,8±8,7	94,6±9,8 ¹	101,6±9,7	270,04±25 ¹	0,07±0,03	1,45±0,10 ¹	1,52±0,1 ¹
ГД	2	16,5±2,5 ³	17,5±2,5	58±6,6 ^{2, 3, 4}	96±10,6 ^{1, 2, 3, 4}	97,6±13,3 ^{2, 3, 4}	267,7±23,7 ^{1, 2, 3, 4}	0,04±0,03	1,67±0,37 ³	1,71±0,22, 3, 4
	7	15,5±2,1	18,8±1,5 ³	65,2±5 ^{2, 3, 4}	99,3±10 ^{1, 2, 3, 4}	109,5±5,7 ^{1, 2, 3, 4}	286,1±24,1 ^{1, 3, 4}	0,10±0,03 ¹	1,55±0,08 ^{2, 3}	1,65±0,05 ^{1, 2, 3, 4}
	28	11,3±1,6 ²	17±3,3 ²	18,7±4,2 ^{1, 2}	33,2±6,2 ²	46,3±4,7 ^{1, 2}	98,2±18,02 ²	0,03±0,02	1,35±0,32	1,38±0,17 ¹
S	2	9,8±0,9 ⁴	11,6±2 ¹	36,8±3,6 ^{1, 2, 4}	12,8±1,1 ^{1, 4}	38,5±5 ¹	72,4±5,6 ^{1, 4}	0,10±0,10	4,2±0,5 ^{1, 2}	4,3±0,3 ^{1, 2}
	7	16,7±1,2	24,5±1,4 ^{1, 2, 4}	44,5±2,1 ^{1, 2, 4}	23,3±2,3 ^{2, 4}	65±2,2 ⁴	107,6±5 ²	0,09±0,05	2,6±0,5	2,7±0,25
ГС	2	11,4±0,8 ⁴	12,7±1,13 ¹	24,3±5 ^{1, 3}	10,3±3,4 ^{1, 4}	31,2±4,7 ¹	55,3±9,7 ^{1, 4}	0,02±0,02	2,1±0,23 ^{2, 3}	2,1±0,11 ^{2, 3, 4}
	7	13,3±1,3 ²	11,7±3,4 ²	7,5±1,4 ^{1, 2, 3}	14±3,8 ^{2, 4}	21,2±6 ^{1, 2, 3, 4}	49,5±10,4 ^{1, 2, 3, 4}	0	12,8±1,1 ^{1, 2, 3, 4}	1,05±0,2 ^{1, 2, 3, 4}
	28	24,6±7,4	18,8±2,1	73,4±9,4	46,2±5,8 ²	70,7±6,8 ²	197,6±24,4	0 ²	9,4±1,8	1,33±0,25 ¹
ГСД	2	16,8±1,7 ³	15,6±2	21,2±4,1 ^{1, 3}	30,8±3,4 ^{2, 3}	40,5±4,5 ¹	103,3±9,2 ^{2, 3}	0,04±0,03	3,15±0,7 ²	3,4±0,35 ^{1, 2}
	7	16,4±3	14±2 ²	9,8±0,8 ^{1, 2, 3}	43,4±3,6 ^{2, 3}	38,4±4,8 ^{1, 2, 3}	120,4±11 ²	0,02±0,02	2,23±0,4	2,25±0,2 ²

¹ отличие от интактных крыс при $p < 0,05$; ² отличие от крыс с гипотиреозом (Г) при $p < 0,05$; ³ отличие от крыс с эутиреозом после иммобилизационного стресса (S) при $p < 0,05$; ⁴ 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 изменилось (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 нейтрофилопоэз (возрастали ИП и дифференцировка клеток) только на период введения даларгина; после отмены препарата нейтрофилопоэз 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 нейтрофилопоэз и увеличивал костномозговое депо нейтрофилов.

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

Моноцитарно-макрофагальное звено оценивали по интенсивности фагоцитоза и моноцитопоэза. 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 моноцитопоэза 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 моноцитопоэза, но масса гемосидерина в БП селезенки увеличилась в 2 раза (табл. 4). На фоне гипотиреоза иммобилизационный стресс предотвращал уменьшение количества клеток моноцитопоэза 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 моноцитопоэз и фагоцитарную активность моноцитов (макрофагов) в стадию тревоги стресс-реакции (2 сутки эксперимента).

Под влиянием даларгина в условиях гипотиреоза возрастила 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 лимфопоэза. 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 возрастила 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 лимфопоэза. 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 лимфопоэза. 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 лимфопоэза (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 лимфопоэза. 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 лимфопоэза в стадию резистентности иммобилизационного стресса.

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

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 лимфопоэза 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 животных	Срок набл., сут.	Лимфопоэз (из 1 000 клеток), %			Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови, ×10 ⁹ /л			Общее кол-во лимфоцитов, ×10 ⁹ /л
		малые	средние	большие	малые	средние	большие	
Инт.	–	33,03±3,8	7,8±1,8	1,7±0,6	7,4±0,4	0,71±0,05	0,35±0,1	8,5±0,2
Г	2	21,0±4,4 ^{1, 3, 4}	2,5±0,6 ^{1, 3, 4}	1,2±1,0	9,4±0,75 ^{1, 3, 4}	1,24±0,3 ³	0,31±0,12 ³	11±0,4 ^{1, 3, 4}
	7	112,0±20,6 ¹	22,8±2,2 ^{1, 4}	4,0±0,95	5,1±0,3 ^{1, 3, 4}	1,42±0,16 ^{1, 3, 4}	0,42±0,13	7,0±0,2 ^{1, 3, 4}
	28	124,0±9,7 ¹	21,6±2,5 ¹	5,6±1,2 ¹	7,5±0,35 ⁴	2,0±0,3 ¹	0,26±0,04	9,7±0,23 ¹
ГД	2	58,3±6,2 ^{1, 2}	18,2±2,4 ^{1, 2, 3, 4}	5,2±1,3 ^{1, 2, 4}	4,3±0,9 ^{1, 2, 3}	0,7±0,15 ^{3, 4}	0,28±0,11 ³	5,25±0,4 ^{1, 2, 3, 4}
	7	74,5±12,1 ^{1, 3}	14,7±1,8 ^{1, 2, 3, 4}	4,7±1,3	4,2±0,21, 2, 3, 4	1,9±0,19 ^{1, 3}	0,32±0,06	6,4±0,15 ^{1, 3, 4}
	28	83,7±11,0 ^{1, 2}	11,7±2,8 ²	3,5±1,2	6,13±0,5 ²	0,9±0,22 ²	0,08±0,03 ^{1, 2}	7,1±0,25 ^{1, 2}
S	2	54,0±9,2 ²	10,0±2,5 ²	3,6±0,8 ⁴	16,0±0,4 ^{1, 2, 4}	2,24±0,2 ^{1, 2}	0,76±0,14 ^{1, 2}	19±0,24 ^{1, 2, 4}
	7	117,7±9,7 ^{1, 4}	31,3±7,0 ^{1, 4}	6,5±1,1 ^{1, 4}	18,2±0,7 ^{1, 2, 4}	3,5±0,5 ^{1, 2}	0,56±0,2	22,3±0,5 ^{1, 2, 4}
ГС	2	94,1±3,7 ^{1, 2, 3, 4}	16,0±2,3 ^{1, 2, 4}	3,0±0,7	6,7±0,2 ^{2, 3}	1,23±0,13 ^{1, 3}	0,53±0,14	8,5±0,15 ^{2, 3}
	7	102,0±14,3 ¹	7,2±0,95 ²	1,7±0,2 ^{2, 3}	5,6±0,3 ^{1, 3, 4}	0,94±0,2 ^{3, 4}	0,19±0,03 ⁴	6,7±0,3 ^{1, 3, 4}
	28	48,6±11,0 ²	12,0±2,1 ²	1,2±0,5 ²	10,03±0,3 ^{1, 2}	1,4±0,23 ¹	0,23±0,06	17,3±0,2 ^{1, 2}
ГСД	2	47,8±5,5 ²	5,6±0,8 ²	1,6±0,2 ³	7,0±0,7 ^{2, 3}	1,6±0,3 ¹	0,57±0,18	9,1±0,4 ^{2, 3}
	7	67,8±6,7 ^{1, 3}	7,4±1,3 ^{2, 3}	2,0±0,6 ³	8,5±0,2 ^{1, 2, 3}	2,45±0,3 ^{1, 2}	0,38±0,07	11,3±0,2 ^{1, 2, 3}

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

В отличие от центрального лимфопоэза, периферический лимфопоэз, 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 лимфопоэза.

Таким образом, под влиянием даларгина в условиях гипотиреоза возрасла фагоцитарная функция моноцитов (макрофагов), значительно менее выражена и быстрее развивалась лимфатизация ККМ, стимулировался центральный лимфопоэз в ККМ, но тормозился периферический лимфопоэз 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) лимфопоэза.

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 лимфопоэза (в тимусе и ККМ) и выхода этих клеток в кровь, либо торможением их миграции из крови в периферические органы лимфопоэза.

В селезенке под влиянием даларгина у крыс с гипотиреозом после иммобилизационного 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 лимфопоэз усилился, что видно из таблицы 4.

Таким образом, возрастание численности средних лимфоцитов в крови происходит на фоне усиления периферического лимфопоэза, что дает основание считать усиление и центрального лимфопоэза, 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 нестressedированных 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 нестressedированных 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 лимфопоэз;

4) даларгин у нестressedированных гипотиреоидных крыс тормозил периферический лимфопоэз, а у крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию, стимулировал, что доказывает иммуно-модулирующее действие даларгина.

4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. У нестressedированных белых крыс с экспериментальным гипотиреозом возрастили масса тела и щитовидной железы, снизилась концентрация тиреоидных гормонов в 5–6 раз, увеличились в 2 раза уровень кортикостерона, диеновых коньюгатов и малонового диальдегида в крови. В селезенке содержание диеновых коньюгатов возрастило 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 липопероксидации 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 не斯特рессированных крыс этот препарат способствовал снижению суммарной концентрации продуктов липопероксидации на 20 %, нормализации содержания тиреоидных гормонов и уменьшению концентрацию 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 нейтрофилопоэза и частичным сохранением депрессии периферического лимфопоэза.

11. Установлено, что введение даларгина стрессированным крысам с гипотиреозом снижает в 2 раза лимфатизацию костного мозга, полностью ликвидирует лейкопению, нейтро- и лимфопению, препятствует замедлению эозинофилопоэза, нормализует численность мегакариоцитов, улучшает нейтрофилопоэз, центральный и периферический лимфопоэз, 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 агранулоцитопоэз 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. Корrigирующее 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 нестressedированных 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. Plasma concentration of thyroid hormones and corticosterone in hypothyroid rats and its correction by synthesizing 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 Science et Ucation Pratiquer. 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 нестressedированных и stressedированных животных с гипотиреозом / Д. В. Гармаева, Л. С. Васильева // Fundamental Science and Technology – Promising Developments. – 2014. – Vol. 1 – Р. 13–15.

24. Гармаева, Д. В. Изменения в соотношении агранулоцитов в периферической крови и агранулоцитопоэз 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 нестressedированных и stressedированных 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. Корrigирующее 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

