

ИРКУТСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА – ФИЛИАЛ СИБИРСКОГО  
ФЕДЕРАЛЬНОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА  
АГРОБИОТЕХНОЛОГИЙ РАН

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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Научный консультант:  
заслуженный деятель науки Республики Бурятия,  
заслуженный работник высшей школы  
Российской Федерации  
доктор биологических наук, профессор  
Сиразиев Ромазан Закарьянович

Иркутск, 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Функциональная взаимосвязь системы крови и щитовидной железы..	15
1.1.1 Влияние тиреоидных гормонов на клетки и органы системы крови.	15
1.1.2 Функциональная взаимосвязь щитовидной железы и системы кро- ви с иммунным статусом.....	29
1.1.3 Патогенетическое значение иммобилизационного стресс- воздействия в структурно-функциональных изменениях клеток и орга- нов системы крови.....	38
2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1 Материалы, условия и методы исследований.....	52
2.1.1 Модель экспериментального гипотиреоза и группы животных	52
2.1.2 Введение мерказолила при экспериментальной модели гипоти- реоза.....	55
2.1.3 Модель иммобилизационного стресса.....	56
2.1.4 Характеристика даларгина и доза его введения.....	57
2.1.5 Материалы для исследований.....	59
2.1.6 Методы исследований.....	59
2.1.6.1 Цитологические методы.....	59
2.1.6.2 Морфометрические методы.....	61
2.1.6.3 Биохимические методы.....	61
2.1.6.4 Иммуноферментный метод.....	63
2.1.6.5 Статистическая обработка результатов исследований .....	64
2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	65
2.2.1 Тиреоидный статус и процессы липопероксидации при гипоти- реозе и иммобилизационном стрессе и возможность их коррек- ции.....	65

2.2.1.1 Содержание тиреоидных гормонов и кортикостерона в плазме крови, масса тела и щитовидной железы у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом.....	65
2.2.1.2 Динамика уровня продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и селезенке у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом.....	72
2.2.1.3 Регуляция даларгином тиреоидного статуса и активности перекисного окисления липидов у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом.....	82
2.2.2 Структурно-функциональные изменения эритроидного звена костного мозга, красной пульпы селезенки при гипотиреозе в условиях иммобилизационного стресс-воздействия и его регуляция аналогом опиоидного лей-энкефалина.....	94
2.2.2.1 Морфофункциональные изменения эритроидного звена системы крови у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом.....	94
2.2.2.1.1 Структурно-функциональные изменения в эритроидном звене, составе эритроцитов крови и красной пульпе селезенки у нестрессированных крыс с гипотиреозом.....	94
2.2.2.1.2 Влияние иммобилизационного стресса на эритроидное звено и состояние красной пульпы селезенки у крыс с гипотиреозом.	102
2.2.2.1.3 Влияние даларгина на эритроидное звено красного костного мозга у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом.....	112
2.2.2.1.3.1 Морфофункциональные изменения в эритроидном звене красного костного мозга у нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс после введения даларгина.....	112

2.2.2.1.3.2 Морфофизиологические изменения в эритроидном звене красного костного мозга у стрессированных крыс с гипотиреозом, получавших даларгин.....	119
2.2.3 Структурно-функциональные изменения тромбоцитопоза, миелопоза и состава гранулоцитов в периферической крови на фоне гипотиреоза и иммобилизационного стресс-воздействия и возможность их коррекции даларгином.....	125
2.2.3.1 Морфофункциональные изменения численности мегакариоцитов в красном костном мозге у нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс, получавших и не получавших даларгин.....	125
2.2.3.2 Морфофункциональные изменения в миелоидных ростках и лейкоцитарной формуле у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом.....	130
2.2.3.3 Влияние даларгина на миелоидное звено системы крови у нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс.....	150
2.2.4 Структурно-функциональные изменения агранулоцитопоза и агранулоцитов периферической крови у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом и возможность их коррекции даларгином.....	170
2.2.4.1 Патоморфологические изменения в соотношении агранулоцитов периферической крови, центрального и периферического лимфопоза у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом.....	170
2.2.4.2 Влияние даларгина на агранулоцитарное звено системы крови у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом.	194
3 АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	211
4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	228



4.1 Выводы.....	228
4.2 Практические предложения.....	230
4.3 Перспективы дальнейшей разработки темы.....	231
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	232
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	234
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	292

## ВВЕДЕНИЕ

**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; J.G. Pashkovska N.V. 2016; Taylor P.N. et al. 2018), оказывает существенное влияние практически на все органы и системы организма (Y. Bando et al. 2002; Гармаева С.Б. 2006; Козлов В.Н. 2006; Beon-Jun Kim et al. 2009; Ташенова, Г.К. и др. 2016; Perez-Zepeda Mario 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, таких как: 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 состо-

янию крови, а также структурно-функциональной организации селезенки, кроветворных звеньев красного костного мозга в условиях йодной недостаточности при экспериментальном иммобилизационном стресс-воздействии.

Общеизвестно, что стрессорное воздействие мобилизует энергетические запасы, а гипотиреоз создает энергодефицит, но неизвестно, как это отразится на морфофункциональном состоянии разных звеньев системы крови их резервных и компенсаторных свойствах, так как компенсаторные процессы являются частью разновидности адаптационных реакций и выражаются в возмещении нарушенных функций организма, за счет деятельности неповрежденных систем.

Исследование данных вопросов является основой для поиска путей коррекции изменений в организме на фоне гипотиреоза, альтернативных или дополняющих общепринятую заместительную терапию основного заболевания.

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

Несмотря на значительное количество исследований, подтверждающих свойства даларгина, отдельные механизмы его действия для коррекции изменений структурно-функциональной организации селезенки и морфофизиологического 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 является наиболее перспективным.

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

В ходе исследования необходимо было решить следующие задачи:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Научная новизна работы.** Впервые в эксперименте научно обосновано и экспериментально доказано корректирующее влияние 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, корректировались процессы липопероксидации в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов, снижалась лимфатизация красного костного мозга, восстанавливалось костномозговое депо эритроцитов, нормализовался мегака-

риоцитопоз, стимулировался нейтрофилопоз, моноцитопоз 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 эозинофилопоза.

В результате проведенного экспериментального исследования установлено, что введение даларгина нестрессированным гипотиреоидным крысам перед иммобилизационным стрессорным воздействием ослабляло стимуляцию процессов липопероксидации, снижало лимфатизацию костного мозга, снижало в 2-3 раза гибель эритроцитов в селезенке, активировало эритропоз, нейтрофилопоз, центральный и периферический лимфопоз, сдерживало замедление эозинофилопоза.

**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 лимфопоза.

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 эозинофилопоез), но при этом снижалась депрессия периферического лимфопоэза, независимо от гиперактивации процесса липопероксидации.

В результате проведенного экспериментального исследования решена важная научная проблема – дистрессирования гипотиреоидных животных в различных стрессовых ситуациях с последующим переходом в прикладное направление на продуктивных животных. Доказано корригирующее влияние 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 разработке эффективных практических методов профилактики, терапии, коррекции в системе крови у животных с гипотиреозом. Полученные данные могут быть использованы в учебном процессе аспирантов, магистрантов биологических, ветеринарных факультетов, при написании 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 аналогичны всеядным сельскохозяйственным животным.

Согласно поставленным задачам, использовали модели экспериментального гипотиреоза и иммобилизационного стресса, цитологические, морфометрические, иммуноферментные, биохимические и статистические мето-

ды оценки, что позволило получить новые фундаментальные сведения в области морфологии, патологии животных.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Влияние гипотиреоза на морфофункциональное состояние щитовидной железы, красный костный мозг, селезенку, кровь и процессы липопероксидации белых крыс.

2. Влияние иммобилизационного стрессорного воздействия на морфофункциональное состояние щитовидной железы, крови, процессы липопероксидации, кроветворные звенья красного костного мозга белых крыс с гипотиреозом в эксперименте.

3. Реакция кроветворных звеньев красного костного мозга, крови, щитовидной железы, и процесса липопероксидации при экспериментальном гипотиреозе в ответ на введение даларгина.

4. Показатели активности липопероксидации, щитовидной железы, крови, красного костного мозга при гипотиреозе в условиях иммобилизационного стресса и коррекции даларгином.

5. Реакция мегакариоцитарного и лейкоцитарного звеньев красного костного мозга, селезенки и крови у нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс после введения даларгина.

**Личный вклад автора в исследовании.** Автором проведены постановка эксперимента, обработка экспериментального материала и статистическая обработка результатов, их научный анализ и обсуждение проведены совместно с научным консультантом доктором биологических наук, профессором Р.З. Сиразиевым, с доктором биологических наук, профессором Л.С. Васильевой. Биохимические и морфологические исследования проведены совместно с младшим научным сотрудником Н.Г. Макаровой, с 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 Иркутской области. 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 графических задач применяли электронные таблицы EXCEL 2010 («Windows XP: Second Edition», Microsoft, США) и стандартный пакет «Statistica 10.0». Используемые 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); на XII Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной биологии и здоровья человека», посвященная 100-летию ННУ им. В.А. Сухомлинского (Николаев, 2012); на III Международной научно-практической конференции «Фундаментальная наука и тех-

нологии – перспективные разработки» (North Charleston, USA, 2014); на Международном Университетском научном форуме (Канада, Торонто, ноябрь 2020); на 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 статей, монографий, соответствующих разделов учебных пособий по системе крови и внедрены в учебный процесс Бурятского ГСХА им Ф.Р. Филиппова, Приморского государственного аграрно-технологического университета, Арктического государственного агротехнологического университета, государственных аграрных университетов Иркутска и Северного Зауралья. Внедрены в хозяйства ООО МИП «Новоямское» и ОПХ «Элита», Иркутского района Иркутской области, Эхирит-Булагатской станции по борьбе с болезнями животных Иркутской области, в ветеринарной клинике мелких животных ИП «Халташкин Роман Андреевич» Республики Бурятия.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 303 страницах компьютерного текста, 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.

## **1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1 Функциональная взаимосвязь системы крови и щитовидной железы**

#### **1.1.1 Влияние тиреоидных гормонов на клетки и органы системы крови**

Щитовидная железа (ЩЖ) у лабораторных крыс имеет дольчатое строение, бледно-розового цвета, расположена позади гортани на латеральной поверхности трахеи, на уровне 2-4 трахеальных колец. Доли соединены малозаметным железистым перешейком, расположенным по вентральной поверхности трахеи. Снаружи железа покрыта капсулой, в дольках расположена паренхима органа, представленная фолликулами с коллоидом. Размеры железы: длина железы -  $6,39 \pm 0,03$  мм, ширина -  $3,53 \pm 0,02$  мм, толщина -  $2,59 \pm 0,003$  мм [27].

У гипотиреоидных крыс в центральной части ЩЖ отмечено не только уменьшенное количество коллоида в фолликулах, но и полное их отсутствие в фолликулах, что свидетельствует о прекращении синтеза тиреоидных гормонов [29].

Морфометрические показатели ЩЖ, такие как форма, размеры, вес, кровоснабжение, иннервация, являются весьма переменными и зависят от многих факторов [447, 480, 481].

Щитовидная железа за счет вырабатываемых тиреоидных гормонов тироксин –  $T_4$  и трийодтиронин –  $T_3$  оказывает влияние на организм, обеспечивая нормальное функционирование большинства органов. Существенное влияние они оказывают и на систему крови, причем это воздействие взаимосвязано с влиянием эндокринных и других желез (надпочечников, гипофиза,

половых желез), нервной и иммунной систем, что позволяет организму адекватно реагировать на постоянно изменяющиеся условия внешней и внутренней среды [38, 306, 376]. Попад в кровоток, 99% тироксина и трийодтиронина связываются с белками плазмы крови, синтезируемыми печенью: в большей степени с тироксинсвязывающим глобулином и в меньшей степени с тироксинсвязывающим преальбумином и альбумином, которые являются их переносчиками. Тироксин и трийодтиронин поступают в ткани медленно, особенно тироксин, так как обладает высоким сродством к транспортным белкам плазмы крови. Примерно 6 суток необходимо для того, чтобы половина присутствующего в крови  $T_3$  поступило в кровь, а для  $T_4$  необходимо около 1 суток. Попад в клетки, гормоны ЩЖ снова связываются с белками, причем  $T_3$  более прочно, чем  $T_4$ , из этого следует, что эти гормоны хранятся в самих клетках-мишенях, где они медленно используются в течение нескольких суток или недель. В тканях эти комплексы распадаются, освобождая тироксин и трийодтиронин. Тироксин в комплексе с глобулином обладает большей стабильностью, чем связанный с альбумином и преальбумином. Образование таких комплексов защищает гормоны ЩЖ от инактивации в почках. При этом образуется своеобразная буферная система между ЩЖ и периферией. Эти процессы обратимы, так как биологической активностью обладают только свободные (не связанные с белком) гормоны [305, 419, 422, 446].

Содержащийся в крови в небольшом количестве свободный  $T_3$  определяет тиреоидное состояние организма: гипо- и гипертиреоз. Тиреоидные гормоны регулируют уровень базального метаболизма всех клеток. Содержание свободных  $T_4$  и  $T_3$  в плазме поддерживается на постоянном уровне, и поэтому разные ткани подвергаются воздействию одних и тех же концентраций тиреоидных гормонов. Вместе с тем, концентрации свободных форм гормонов в различных тканях отличаются друг от друга в зависимости от активностей транспорта и дейодиназы [305, 403].

Дейодирование осуществляется специфическими ферментами - дейодиназами, 5-дейодиназа удаляет один атом йода из тироксина в 5-ом положении  $\alpha$ -кольца, и приводит к образованию  $rT_3$ , не обладающего гормональной активностью, которые также секретируются в кровь, а функция 5' - дейодиназы заключается в образовании  $T_3$  [422]. Существует корреляция между активностью  $T_4$  и скоростью его дейодирования предполагается, что дейодирование гормонов ЩЖ предшествует их действию [202]. Трийодтиронин дейодируется быстрее, чем тироксин, этим можно объяснить его более высокую активность и более короткий латентный период по сравнению с тироксином [15]. Удаление атома йода может происходить и в других органах. Установлено, что имеется 5' - дейодиназа в почках, печени и культуре фибробластов. Дейодированию в печени подвержено до 75% метаболизируемого тироксина.

В организме разрушение тиреоидных гормонов происходит медленно: период полураспада тироксина около 4 суток, а трийодтиронина – 45 ч. При этом избыток тиреоидных гормонов подвергается разрушению и выведению из организма. Из этого следует, что дейодирование имеет важное значение не только для деактивации и удаления гормона из организма, но и для достижения им оптимального биологического эффекта [29, 62, 306].

Таким образом, длительный латентный период и большая продолжительность действия тиреоидных гормонов объясняется не только их связыванием с белками плазмы, но и с внутриклеточными протеинами и, как следствие - медленным их высвобождением, но и также осуществлением функциональных влияний в клетках, присущих гормонам ЩЖ.

Белки плазмы крови транспортируют тиреоидные гормоны, но основное количество  $T_4$  в организме млекопитающих транспортируется эритроцитами, способными депонировать значительное его количество. При этом гормондепонирующая способность эритроцитов млекопитающих имеет выраженную сезонную динамику и зависит от таких факторов как: величина рН, показатель гематокрита и состояние белкового обмена [64].

Главный эффект гормонов ЩЖ заключается в активной транскрипции большого количества генов в ядре. Под влиянием этих гормонов почти во всех клетках организма синтезируется большое количество ферментов, структурных и транспортных белков, что ведет к повышению функциональной активности организма. Начальным этапом механизма действия генной транскрипции является объединение тиреоидных гормонов с ядерными рецепторами. Связываясь с тиреоидным гормоном, рецепторы становятся активными и инициируют процесс транскрипции. Данная реакция в печени и почках подопытных крыс наблюдалась спустя 30 минут после введения  $T_3$ , причем среднее время диссоциации связи с рецептором составляла 15 минут для  $T_3$ . Однако, биологическая роль  $T_3$  более значима, по сравнению с  $T_4$  в связи с высоким их сродством (в 10 раз) к ядерным рецепторам клеток-мишеней. Известна природа ядерных рецепторов, связывающих  $T_3$ , им оказался белок, с молекулярной массой 50500 Да. Связываясь с ядерными рецепторами, тиреоидные гормоны еще больше активируют РНК-полимеразы и матричную активность хроматина, что приводит к активному образованию новых популяций гетерогенной РНК [243, 305, 409].

Тиреоидные гормоны связываются и с определенными низкомолекулярными структурами в цитоплазме, роль которых, вероятно, заключается в удержании гормонов вблизи от истинных рецепторов. Под действием тиреоидных гормонов увеличивается текучесть липидного слоя биологических мембран ЭПР. Изменения в ядрах количества насыщенных и полинасыщенных жирных кислот является причиной нарушения вязкости мембран, их транспортных свойств, что в итоге активизируют биосинтетические процессы в клетке. Из этого следует, что тканевой тиреоидный статус зависит не только от секреции тироксина, но и от уровня метаболизма гормонов ЩЖ, доставки  $T_3$  к ядерным рецепторам, распределения и функционирования самих тиреоидных рецепторов. Реализация эффектов тиреоидных гормонов зависит и от функций печени [330, 409].

Большинство своих эффектов тиреоидные гормоны осуществляют за счет двух фундаментальных механизмов:

1) тропное действие на митохондрии - под влиянием  $T_3$  митохондрии увеличиваются в размерах, повышается их активность, клеточное дыхание, потребление  $O_2$ , образование богатых энергией АТФ, т.е. тиреоидные гормоны обеспечивают все органы и ткани энергией [47, 48];

2) перmissive действие на катехоламины: гормоны ЩЖ увеличивают активность катехоламинов за счет увеличения количества их рецепторов, т.е. увеличивают количество  $\beta$ -адренорецепторов в миокарде, скелетных мышцах, жировой ткани, на лимфоцитах. Однако, наряду с этим, они уменьшают количество  $\alpha$ -адренорецепторов в миокарде [29, 409, 435, 463, 514].

Таким образом, действие гормонов ЩЖ на клеточном уровне осуществляется ускорением метаболизма и повышением поглощения  $O_2$ , активацией синтеза ферментов и других белков на внутренней мембране митохондрий в результате деятельности как самих митохондриальных, так и немитохондриальных цитоплазматических белоксинтезирующих систем, находящихся в зависимости от м-РНК ядра [95].

Установлено из экспериментальных данных, что тиреоидные гормоны ЩЖ обладают широким спектром биологического действия, которые проявляются в:

- стимуляции энергетических и пластических процессов в организме и ускорении их катаболизма [262]. В митохондриях найдены рецепторы к  $T_3$ , при гипотиреозе транспорт АДФ в митохондриях понижается, это ведет к изменению синтеза АТФ, что сказывается на обмене веществ [289];

- оказании стабилизирующего и модифицирующего действия на структуру биомембран [15];

- обеспечении роста, развития, тканевой и клеточной дифференцировке [474, 511, 512];

- стимуляции центральной нервной системы, регуляции дифференцировки нейронов [117];
- участие в нейрогуморальной регуляции Т-клеточного иммунитета (стимулируют защитные силы организма, тем самым проявляя противомикробное и антивирусное действие);
- стимуляции глюконеогенеза, всасывания углеводов в кишечнике и мобилизации гликогена из депо [47, 48];
- влиянии на метаболизм холестерина, липолитической активности, синтезе гемоглобина, диурезе, мобилизации кальция, термогенезе, резорбции витамина  $B_{12}$  и образовании витамина А в печени [48, 249];
- наряду с гормонами коры надпочечников обеспечивают физиологическую адаптацию, т.е. способность организма приспосабливаться, изменять свою активность в зависимости от потребностей в ней конкретного органа или системы [35, 91, 371];
- тиреоидные гормоны ЩЖ участвуют в антистресс-системе, что связано с их геномным и негеномным действием [39, 101].

Кроме того, известно о стимулирующем действии тиреоидных гормонов на скорость потребления  $O_2$  (калоригенный эффект) всем организмом, а также отдельными тканями и субклеточными фракциями [47, 48, 371], т.е. гормоны ЩЖ -  $T_4$  и  $T_3$  - это катализаторы, ускорители биохимических процессов, где оказывают важное влияние на усвоение энергии. Именно за счет гормонов в клетках активируется потребление и усвоение килокалорий, которые и являются эквивалентом энергии. Энергетической ценностью обладает  $O_2$ , его гормоны ЩЖ вовлекают в энергоемкие процессы в клетках всех органов, кроме головного мозга, селезенки и семенников. В клетках большая часть энергии расходуется на работу "клеточных насосов" в их мембране. В деятельности таких клеточных насосов и принимают важное участие тиреоидные гормоны, способствующие поглощению  $O_2$  и энергетическому распаду жиров и углеводов. На уровне ядра гормоны ЩЖ ускоряют синтез специфи-



ческих белков клетки. На уровне организма они усиливают обмен углеводов, жиров и белков. В целом, основной функциональной задачей гормонов ЩЖ является комплексная энергорегуляция [147, 173, 277], за счет активирования цитоплазматических, митохондриальных ферментов окислительного метаболизма (дегидрогеназ и цитохромов), энергетического заряда и скорости дыхания являющимися маркерами тиреоидного статуса [12].

Дефицит тиреоидных гормонов вызывает изменения органов кроветворения, и эти нарушения обратимы. В свою очередь, гипотиреоз влияет непосредственно на эритроциты, снижает концентрацию 2,3 дифосфоглицерата в этих клетках, тем самым уменьшает высвобождение кислорода из гемоглобина, при этом уменьшается потребность тканей в кислороде [244].

В исследовании Т.П. Бондарь, Л.А. Эльмесовой (2012) выявлен резкий пойкилоцитоз в периферической крови при гипотиреозе, который проявлялся увеличением количества эритроцитов нетипичной формы и необратимо деформированных клеток. Кроме того, авторы отметили снижение устойчивости мембраны эритроцитов.

Под контролем тиреоидных гормонов находится ряд важнейших биохимических реакций (белковый, углеводный, липидный, водно-солевой обмен), биоэнергетические процессы, а также рост и дифференцировка [278, 413, 438, 440, 479, 494, 517].

Тиреоидные гормоны, стимулируя синтез оксида азота (II) эндотелиоцитами снижают общее сопротивление кровеносных сосудов. В результате возрастает синтез ренина и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличивается объем циркулирующей крови. В юкстагломерулярном аппарате из-за снижения сопротивления сосудов возрастает синтез эритропоэтина, а в крови возрастает количество эритроцитов. В целом все эти изменения способствуют повышению метаболической функции организма [390].

Известно, что печень как один из органов системы крови выполняет одну из главных функций в углеводном, белковом, липидном и пигментном

обмене, участвует в процессах детоксикации веществ, поступающих в организм как извне, так и из кишечника путем их окисления, конъюгирования, декарбоксилирования [49]. Состояние окружающей среды, генетические, алиментарные факторы оказывают значительное влияние на активность печеночных ферментов, изменения которых вызывают снижение его детоксикационной функции, нарушают биосинтез фосфолипидов клеточных мембран и их функциональное состояние. Вследствие этого чужеродные токсические вещества могут поражать печень [36, 149, 188, 382, 387, 388].

Синтезируя собственные белки, печень обеспечивает ими кровь. В нем образуются альбумины, альфа и бета глобулины, белки комплемента, факторы свертывания крови (фибриноген, протромбин и др.). В печени происходит процесс дейодирования, которому подвергается примерно 75% метаболизируемого тироксина, что способствует поддержанию нормального тиреоидного статуса [35]. Нарушение белкового обмена в печени, прежде всего, отражается на концентрации тиреоидных гормонов, составе и свойствах периферической крови [146].

В исследовании Klieverik L.P., Janssen S.F., van Riel A. et al (2009) отмечено влияние  $T_3$  на метаболизм глюкозы в печени через гипоталамус. Показано, что независимо от уровня  $T_3$ , инсулина и кортикостероидов в крови под влиянием  $T_3$  паравентрикулярное ядро гипоталамуса активирует синтез глюкозы и усиливает ее выход в кровь через симпатические волокна, иннервирующие гепатоциты.

От содержания в организме витаминов А и Е зависит синтез, активация и метаболизм тиреоидных гормонов. Дефицит витамина А в организме приводит к нарушению структуры тиреоглобулина и, соответственно, синтезу тиреоидных гормонов. Из-за того, что витамин А неустойчив к окислению, его содержание зависит от витамина Е, предохраняющего его от разрушения. В печени превращение каротиноидов в витамин А катализируется железосодержащим ферментом  $\beta$ -каротин-15'-диоксигеназой, который стимулируется

гормонами ЩЖ, т.е. при гипотиреоидном состоянии нарушается переход каротиноидов в витамин А [4, 427, 469].

На метаболизм белков гормоны ЩЖ оказывают двоякое действие - катаболическое и анаболическое. Большие дозы гормонов влияют катаболически, при этом азотистый баланс становится отрицательным. Малые дозы тиреоидных гормонов необходимы для синтеза белка, особенно в период роста организма.

Эффект тиреоидных гормонов зависит и от исходного состояния белкового питания; при достаточном поступлении белков с пищей тироксин снижает белковый синтез, а при малобелковой диете – увеличивает его. Введение избыточного количества тироксина интактным животным вызывает снижение содержания альбуминов и глобулинов в крови в результате усиления их распада [51].

Под влиянием тироксина у белых крыс разного возраста наблюдалось увеличение содержания стеариновой и уменьшение пальмитолеиновой, олеиновой и арахидоновой кислот в липидах ядерных мембран. В результате гормонального воздействия в хроматине ядер обнаружены более глубокие изменения жирно-кислотного состава липидов.

Изменение углеводного обмена наблюдается при торможении всасывания глюкозы, и подтверждается сохранением нормального дыхательного коэффициента [321]. Таким образом, гормоны ЩЖ -  $T_3$  и  $T_4$  увеличивают скорость обменных процессов в организме.

Недостаточное содержание свободных  $T_3$  и  $T_4$  в сыворотке крови обуславливает появление гипотиреоидного состояния, вызванного нарушениями образования тиреоидных гормонов на уровне ЩЖ [116, 142, 151, 343, 357, 377, 491]. Доказано, что при гипотиреозе поражаются практически все органы и системы организма [65, 162, 325, 364, 376, 397, 453], в основном эти поражения зависят от степени тяжести гипотиреоза [146, 452], и в итоге снижается основной обмен на 25-40%. При гипотиреозе возникает анемия, причи-

ной может быть депрессия костномозгового кроветворения. Вместе с тем, нарушения тромбоцитарного роста ведут к снижению агрегации тромбоцитов, что в сочетании со снижением в плазме уровня факторов VIII и IX, а также с повышенной ломкостью капилляров усугубляет кровоточивость [183, 242, 413].

Гормоны ЩЖ влияют на функцию миокарда, при их недостаточном содержании развивается брадикардия, ослабляется сократительная функция миокарда, тормозится кровоток и объем циркулирующей крови [239, 257, 295, 362, 367, 449].

В работе Феськовой А.А. (2016) установлено, что ТТГ осуществляет не только регуляторную функцию, но оказывает влияние на метаболическую активность, автором выявлена корреляция ТТГ, св.  $T_4$  и св.  $T_3$  с САД (систолическое артериальное давление), ДАД (диастолическое артериальное давление) и суточным профилем АД (артериальное давление), позволяющая предположить участие ТТГ и тиреоидных гормонов в регуляции сосудистого тонуса [320].

Нарушение механизмов гормональной регуляции клетки приводит к серьезным метаболическим изменениям в организме и тяжелым заболеваниям. Но, тем не менее, ЩЖ содержит необходимое количество гормонов, способных сохранить их достаточный уровень в крови на период нескольких недель. Имеются также внутритиреоидные запасы гормонов в печени в связанной с белками-переносчиками форме. Кроме того, значительное количество  $T_4$  депонируется эритроцитами при этом существенную роль играет и саморегуляция функции ЩЖ при недостатке йода [38].

По мнению ряда исследователей, [19, 25, 108, 241, 308] возникший дефицит тиреоидных гормонов играет ведущую роль в возникновении клинического проявления тканевого гипотиреоза, при этом регистрируются транзиторные, преходящие изменения в концентрациях общего  $T_4$  и тиреотропного гормона (ТТГ), которые зависят от тяжести течения заболевания [19, 241].

В результате экспериментальных исследований установлено, что серотонин (периферическая регуляция функций ЩЖ) выполняет функцию посредника ТТГ в активизации синтеза и выведения из железы тиреоидных гормонов [436]. При этом отмечено, что при гипотиреоидном состоянии в организме повышаются: секреция ТТГ, тучноклеточная и лимфоидная инфильтрация ЩЖ, выработка иммунокомпетентными клетками тироиммуноглобулинов, в связи с появлением в крови антител, конкурирующих за рецепторы тироцитов и оказывающих на них действие, подобно функции ТТГ [29, 143, 168, 369].

Дефицит тиреоидных гормонов приводит к активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [15] в связи с этим, для защиты клеток в организме от повышения концентрации активных форм кислорода (АФК) и активации процессов ПОЛ существует антиоксидантная система (АОС) [454]. Известно, что тиреоидные гормоны содержат в своем составе фенольное кольцо, это предполагает наличие у них антиоксидантных свойств, что подтверждается данными об их влиянии *in vitro* и *in vivo* на активность ферментов антиоксидантной защиты [395].

Супероксидный анион, гидроксильный радикал, пероксид водорода, хлорноватистую кислоту относят к АФК, из них первые три вещества образуются митохондриальной дыхательной цепью при окислительном метаболизме энергетических субстратов, принимают участие в клеточном гомеостазе [411]. При фагоцитозе, при работе митохондрий и микросом можно выявить перекись водорода, который в присутствии ионов переходных металлов образует активный гидроксильный радикал, но данному процессу препятствуют активные ферменты антиоксидантной защиты организма – каталаза и глутатион-пероксидаза [527].

Тиреоидные гормоны осуществляют защитную функцию непосредственно через содержание антиоксидантов, при этом отмечено, что гипотиреоз усиливает оксидативный стресс. Исследование продуктов перекисного

окисления липидов можно применять для подтверждения патологии и в перспективе возможно использование антиоксидантов для коррекции метаболических нарушений при заболеваниях ЩЖ [260].

Основными источниками свободных радикалов в ЩЖ являются: микросомальное окисление, реакция окисления йодида локализованной на апикальной мембране тироцитов тиреопероксидазой с участием  $H_2O_2$ , образующейся в NADPH-тиреоксидазной реакции и, вероятно, супероксидного аниона [397]. Именно этап биосинтеза  $H_2O_2$  является лимитирующим в системе реакций биосинтеза тиреоидных гормонов [468]. В связи с этим, активность АОС во многих случаях имеет решающее значение в функционировании тироцитов. Показано, что введение мерказолила совместно с антиоксидантами (витаминами С и Е) вызывает менее выраженную гипертрофию ЩЖ у крыс [392], и полученные результаты предполагают возможность использовать антиоксиданты для коррекции окислительных повреждений клеток ЩЖ в условиях гипотиреоза.

В настоящее время представляет интерес коррекция гипотиреоидного состояния основанная на устранении дефицита йода и тиреоидных гормонов путем их экзогенного введения [398]. Применение неорганических йодидов восполняет недостаток йода и соответственно, ускоряет секрецию тиреоидных гормонов. При этом препараты йода рекомендуют применять в комплексе с препаратами тиреоидных гормонов с такими как: синтетический гормон L-тироксин и трийодтиронин [245, 246, 317]. Целесообразно сочетать прием L-тироксина с коронарнорасширяющими средствами, в частности с нитратами, что улучшает переносимость лечения и предупреждает осложнения. При гипотиреозе больным заместительная терапия проводится пожизненно под постоянным контролем.

Ф.М.Абдулхабирова, М.Б.Бабарина (2014) отмечают, что применение низких доз левотироксина оказывает анаболическое действие на белковый и жировой обмен, средних доз стимулирует рост и развитие организма, мета-

болизм белков, жиров и углеводов, повышает функциональную активность сердечно-сосудистой системы и ЦНС. При этом высокие дозы левотироксина угнетают синтез тиротропин-рилизинг гормона гипоталамуса и тиреотропного гормона гипофиза.

При хронической передозировке тиреоидных гормонов нарушается работа сердечно-сосудистой системы, развивается остеопороз, вследствие снижения абсорбции кальция в кишечнике [304].

Для коррекции дисфункции ЩЖ Манюк Е.С. с соавторами, рекомендуют применение растительных препаратов, позволяющих наиболее эффективно оптимизировать функцию ЩЖ, избегая резкого перепада тиреоидных гормонов в организме. В этом плане наиболее перспективными является растительный препарат «Баякон», экстрагированный из травы аконита байкальского. Установлено, что препарат «Баякон» способен корректировать дисфункцию щитовидной железы увеличивать продукцию тиреоидных гормонов при гипотиреозе [148, 167]. Введение животным с гипотиреозом йодистого милдроната в дозе 20 мг на кг живой массы поддерживает эутиреоз и метаболизм железа [21].

В исследовании Лобыревой О.В. (2013) показана эффективность введения йодпектина для коррекции метаболических сдвигов в печени животных с экспериментальным гипотиреозом, который повышает активность митохондриальных ферментов энергетического обмена.

В работе Архиповой Э.В. и др. (2015) отмечено, что введение «Тиреотона» в дозе 50 мг/кг белым крысам с гипотиреозом повышает функциональную активность щитовидной железы, нормализует уровень тиреоидных гормонов.

Введение животным с гипотиреозом растительного средства «Тиреофит» оказывает корректирующее влияние на процессы окислительного фосфорилирования, снижает окислительную деградацию биомакромолекул,

стабилизирует биологические мембраны и повышает активность АОС организма [302].

Шантыз А.Х. и др. (2012) рекомендуют применять йодполимерный препарат «Йодовит» для коррекции гипотиреоидного состояния у крыс. Выявлено, что после введения данного препарата восстановилось количество эритроцитов и гемоглобина, увеличилась концентрация тиреоидных гормонов. Авторы расценивают данные признаки как восстановление обменных процессов в организме.

Алмакаева Л.Ф. и др. (2021) рекомендуют для коррекции гипотиреоза введение йодстевиолгликозида ребаудиозида А в дозе 2.5 мкг йода на 100 г массы животного в течение 30 суток. Препарат нормализует функциональное состояние ЩЖ, снижает интенсивность процессов ПОЛ в тканях.

Таким образом, анализируя литературные данные можно утверждать, что ЩЖ имеет тесную функциональную взаимосвязь с системой крови:

- эритроциты и печень депонируют тиреоидные гормоны;
- в печени происходит дейодирование  $T_4$  в  $T_3$ ;
- гормоны ЩЖ стимулируют синтез белка, обладают способностью увеличивать функциональную активность лейкоцитов;
- увеличивая мобилизацию гликогена из депо, тиреоидные гормоны обеспечивают лейкоциты легкодоступным энергетическим материалом;
- мембраны митохондрий имеют рецепторы к тиреоидным гормонам и реагируют на них активацией синтеза АТФ;
- лимфоциты реагируют на тиреоидные гормоны увеличением количества  $\beta$ -рецепторов к катехоламинам.



### **1.1.2 Функциональная взаимосвязь щитовидной железы и системы крови с иммунным статусом**

Из анализа литературных источников известно о тесной взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем [433, 462]. Между тем, имеющиеся данные по изучению действия на иммунную систему гормонов ЩЖ до сих пор не получили необходимого аналитического осмысливания, хотя влияние их на реактивность организма представляет большой интерес [59, 379, 508].

Как правило, иммунная система рассматривается с позиции системы контроля, обеспечивающая индивидуальность и целостность организма. Кроме того, иммунные реакции не всегда выполняют только защитные функции, в ряде случаев проявляются и иммунопатологические эффекты (аллергические, аутоиммунные и другие реакции). Как при защитных реакциях, так и при иммунопатологических эффектах, иммунные процессы тесно связаны и с эндокринной системой, и с системой крови.

Как правило, к центральным органам иммунной системы относят - тимус, красный костный мозг, к периферическим – селезенку, лимфатические узлы, печень, лимфатические скопления в разных органах, пути циркуляции иммунокомпетентных клеток [311].

Хорошо известно, что состояние системы иммунитета зависит от структуры и функции её центральных и периферических органов [348]. Истинными клетками иммунной системы (иммуноцитами) являются лимфоциты, представленные двумя большими популяциями В-клетками и Т-клетками, способными специфически распознавать антигены, имеющими на своей поверхности антиген связывающий (распознающий) рецептор. Все эти клетки выделяют биологически активные соединения, оказывающие влияние на течение физиологических реакций [88, 174, 175, 176, 322, 329].

Селезенка, как один из органов иммунной системы, через нервные волокна связана с мозгом и находится с ним в интенсивном биохимическом диалоге, но при этом его деятельность находится под контролем нервной и эндокринной систем [337, 383]. Масса, объем и размеры селезенки могут меняться в зависимости от процессов депонирования крови и активности кроветворения [24, 52, 286, 401].

В исследовании Swirski et al., (2009), Laan et al., (2014) отмечена функция селезенки как важного резервуара моноцитов, участвующих в утилизации эритроцитов, фагоцитозе патогенов, иммуногенезе [386].

Популяционный состав макрофагов в селезенке весьма разнообразен. Так, Den Haan, Kraal (2012) выявил в разных морфологических зонах селезенки разные популяции макрофагов в зависимости от физиологических условий и патологических состояний.

Выделяют четыре подгруппы в популяции макрофагов селезенки, они в свою очередь заселяют разные функциональные зоны, микроокружение которых определяет их разный фенотип и функции [351].

- Макрофаги белой пульпы (БП) селезенки принимают участие в иммуногенезе на антигены, доставляемые кровью;

- Две популяции макрофагов маргинальной зоны, которые отвечают за преимущество врожденного и адаптивного иммуногенеза;

- Макрофаги красной пульпы (КП) органа, связывают фагоцитоз эритроцитов и метаболизм железа.

В настоящее время известно о двойственном происхождении макрофагов селезенки. Одним из них являются потомки стволовых клеток костного мозга, а другим – резидентные клетки, которые имеют местное происхождение. Причем популяция резидентных клеток поддерживается независимо от гемопоэтических стволовых клеток (ГС) и от циркулирующих моноцитов, кроме того, обладают способностью к самообновлению [426, 504, 524].

Е.С. Андрюхова с соавторами (2022) в своем исследовании указывают на удивительные функции моноцитарно-макрофагальной системы селезенки. Авторы отмечают отсутствие фатальных последствий после спленэктомии. Одной из таких функций селезенки является функция резервуара недифференцированных моноцитов, которые составляют значительную часть макрофагов в очагах воспаления при репаративной регенерации инфаркта миокарда.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что селезенка выполняет две основные функции, это фильтрация кровотока, происходит преимущественно в КП, и участие в иммунных реакциях, происходит в БП [87, 166, 172, 199, 401, 459, 493].

Белая пульпа селезенки - это высокоорганизованные скопления Т- и В-лимфоцитов вокруг артериол. БП подразделяют на маргинальную зону (МЗ), периартериальные лимфоидные муфты (ПАЛМ) и первичные или вторичные лимфоидные узелки (ЛУ). В отличие от КП, ретикулярная ткань, лежащая в основе БП образует строму, где содержится большое количество ретикулярных клеток, содержащие гладкомышечные актин и миозин [328, 363, 375, 436, 461, 493, 518, 500].

Маргинальная (краевая) зона граничит с КП, содержит В-клетки памяти и клетки, вовлекающиеся в Т-зависимый и Т-независимый иммунный ответ [428, 464, 516], в ней происходит задержка и фагоцитоз поврежденных эритроцитов, депонирование тромбоцитов для их выхода в кровоток [464, 500].

Периартериальные лимфоидные муфты представляют собой Т-зависимую зону селезенки, окружают центральные артериолы в виде цилиндрических компактных скоплений лимфоидной ткани, содержат Т-лимфоциты (в основном  $CD4^{+}$  и в небольшом количестве  $CD8^{+}$  клетки), макрофаги и интердигитирующие клетки. Лимфоидные узелки (ЛУ) плотно прилегают по периферии к ПАЛМ, это В-зависимая зона селезенки [134].

Красная пульпа (КП) селезенки занимает  $\frac{3}{4}$  всего объема органа и состоит из трех сосудистых структур: тонкие артериальные капилляры, синусоиды и пульпарные вены поддерживаются ретикулярной стромой и образуют селезеночные (пульпарные) тяжи [457, 520], состоящие из эритроцитов, гранулярных, агранулярных лейкоцитов и плазмоцитов на разных стадиях созревания [50].

У грызунов селезенка является органом лимфоцитобразования, иммунного ответа, кроветворения, где образуются клетки лимфоидного, эритроидного и гранулоцитарного ростков [110]. Кроме того, является центром продукции и секреции специфических иммуноглобулинов [352].

Из экспериментальных данных известно, что при гипотиреоидном состоянии выявляется инволюция селезенки и лимфатических узлов, подавляются гуморальные и клеточные иммунные реакции [440, 468].

И.П. Ашмарин с соавторами отмечают, что в органах и тканях синтезируются полипептиды, оказывающие непосредственное влияние на иммунную систему, что обеспечивают согласованную деятельность клеточных популяций [354, 439].

Иммунный ответ всегда сопровождается повышением гемокоагуляционного потенциала организма вследствие активации иммунокомпетентных клеток и клеток эндотелия. Реализация данного механизма осуществляется лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, тромбоцитами, цитокинами и другими медиаторами иммунного и воспалительного ответа [57, 127, 250].

Известно о наличии на мембранах макрофагов и лейкоцитов рецепторов для опиоидных пептидов, которые выступают в роли связующего звена между нервной и иммунной системами. Кроме того, эндорфины и энкефалины стимулируют активность Т-клеточного звена иммунитета и нормальных Т-киллеров. Лимфоциты синтезируют нейротрансмиттеры, а клетки мозга вос-

принимают цитокины и могут производить ИЛ-1. Граница между цитокинами и нейромедиаторами становится размытой [49, 389, 410].

Эндокринные железы вырабатывают гормоны, которые кровью разносятся ко всем органам, регулируют течение биохимических процессов в организме, его реакцию на стресс, инфекцию и болезнь [29]. Гормоны оказывают либо стимулирующий, либо депрессивный эффект на иммунную систему, могут влиять на пролиферацию иммунокомпетентных клеток, митоз, синтез белка, экспрессию генов и изменения на клеточных мембранах.

Существует синергизм между тимусом, соматотропным гормоном и тиреотропным гормоном и антогонизм между тимусом и адренокортикотропным гормоном по воздействию на иммунокомпетентные клетки. В отсутствие тимуса отмечена повышенная активность ЩЖ, так как ЩЖ и тимус имеют общее эмбриональное происхождение [128]. Повышение функции ЩЖ приводит к увеличению количества лимфоцитов, а удаление ЩЖ вызывает дегенерацию лимфоидной ткани и уменьшение количества лейкоцитов. Экспериментальные исследования показали, что гормоны ЩЖ стимулируют только Т-лимфоциты, поэтому вызывает интерес у исследователей участие лимфоидной ткани в нормальном функционировании ЩЖ [138]. Воздействие гормонов ЩЖ –  $T_3$  и  $T_4$  проявляется в повышении функциональной активности В-клеток и выработке антител, а тиреокальцитонин стимулирует Т-клетки.

Важная роль в реализации иммуннонейроэндокринного взаимодействия принадлежит гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой системе (ГГНС), гормоны которой, вместе с глюкокортикоидами, участвуют в реакции организма на стресс и в регуляции многих иммунных процессов [235, 298].

Физиологическая роль глюкокортикоидов (ГК) в иммуногенезе заключается в предотвращении стимуляции иммунных процессов при сохранении их специфичности [368]. Влияние ГК на иммунные реакции является более

сложным, по сравнению с подавлением активности их системы, и зависит от типа иммунной активности и субпопуляции иммунных клеток, участвующих в иммунной реакции [408]. Эндогенные ГК являются ключевым регулятором функции иммунной системы.

Стероидные гормоны - теостерон и кортикостерон оказывают влияние на регуляцию клеточного и гуморального ответа иммунной системы [349]. Повышение уровня этих гормонов даже при непродолжительном стрессорном воздействии вызывают увеличение количества лейкоцитов в периферической крови экспериментальных животных [460].

В исследованиях, проведенных М.Е. Диатроптовым и др. в разных условиях, в разные сезоны и в разные годы выявлено, что колебание уровня кортикостерона, теостерона и процентное содержание нейтрофилов в периферической крови совпадают по фазе с биологическим ритмом, что необходимо соблюдать при проведении эксперимента [121].

Таким образом, взаимосвязь между гипофизарно-тиреоидными гормонами и иммунной системой обоснована на данных о существовании рецепторов для тиреотропного и тиреоидных гормонов на лимфоцитах, а также на данных об иммунных изменениях, выявленных при физиологических и патологических колебаниях уровней тиреоидных гормонов.

Известно, что некоторые элементы, свойственные эмбриональному периоду развития, обнаруживаются в организме взрослого. Так, например, при значительном раздражении эритроцитарного ростка у больных с анемиями обнаруживаются эритроциты, несущие фетальный гемоглобин. Значение сохранения элементов эмбрионального кроветворения в постнатальном периоде для эритроцитарного ростка изучено еще в 60-е годы XX века. Предполагаются изменения антигенных структур на клетках организма, связанные с возрастом, что нашло отражение и в гипотезе о возрастной смене пластов кроветворения. Эти гипотезы в отношении значения эмбриональных антигенов в развитии аутоиммунных процессов нашли, в определенной степени,

подтверждение в работах Л.И. Идельсона (1985). Описано участие гормонов ЩЖ в первичном и вторичном лимфопоезе [394].

При тенденции к гипотиреозу нередко наблюдается: гипопластическая анемия, лейкопения, гиперсегментация нейтрофилов, тромбоцитопения, склонность к мелким геморрагиям кожи, слизистых оболочек и мозга. Также при гипотиреозе отмечаются нарушения в системе свертывания крови - снижение фибринолитической активности и уровня VII фактора свертываемости. В большинстве случаев эти изменения носят стертый характер и связаны как с выраженностью процесса в ЩЖ, так и с потенциальными возможностями костного мозга [256].

Исследованиями Н. Я. Чистовича показано участие тромбоцитов в защитных реакциях организма при инфекционных заболеваниях. Участие тромбоцитов в процессе иммунитета проявлялось их прилипанием и образованием скоплений, застревавших в капиллярах. При этом инородные частицы подвергались фагоцитозу [483]. Установлено, что тромбоциты содержат в своих гранулах иммуноглобулины, представляющие собой трансмембранные гликопротеины, относимые к молекулам адгезии. Выполняя роль рецепторов, молекулы адгезии специфически связываются своими лигандами на поверхности других клеток, осуществляя межклеточную адгезию [265]. Также выявлено, что мембраны эритроцитов пассивно адсорбируют большое количество «странствующих антигенов», поэтому эритроциты являются одной из главных мишеней атаки иммунной системы [315].

Таким образом, благодаря наличию соответствующих рецепторов, осуществляется иммунная адгезия тромбоцитов с иммунными комплексами и их взаимодействие с клетками-мишенями, в частности, с эритроцитами.

В настоящее время тиреоидные гормоны вызывают повышенный интерес среди исследователей, так как оказывают существенное влияние на иммунный гомеостаз, усиливают реакции гуморального иммунитета, активируют фагоцитарную активность лейкоцитов, стимулируют моноциты перифериче-

ской крови, повышая их способность к созреванию и дифференцировке, регулируют функцию натуральных киллеров. Из этого следует, что одной из причин изменений в течение иммунных процессов является нарушение функции ЩЖ.

Трошина Е.А. (2014), Смирнова В.А. с соавторами (2015) выявили, что тиреоидные гормоны оказывают стимулирующее влияние на В-клеточное звено иммунной системы. Введение тироксина вызывало у животных торможение роста и рассасывание опухолей, а у тиреоидэктомированных животных наоборот, отмечен быстрый рост злокачественных новообразований, приводящий к их гибели. Из этого следует, что гормоны ЩЖ это универсальные иммуностимуляторы, оказывающие влияние на все звенья иммунитета [38, 39].

Таким образом, принимая во внимание данные о регуляторной роли гормонов ЩЖ в иммуногенезе, можно считать, что именно нарушение функционального состояния ЩЖ является одной из причин сниженного гуморального иммунного ответа при антигенной активности [432].

Обнаружены разнонаправленные, дозозависимые эффекты экзогенного тироксина на осуществление гуморального иммунного ответа и фагоцитарную активность [54, 170]. У человека известна супрессия клеточного иммунитета при тяжелом гипотиреозе, которую связывают с улучшением функций лимфоцитов во время постепенного возвращения к эутиреоидному состоянию.

Из экспериментальных исследований выявлено, что при гипотиреоидном состоянии отмечается снижение интерлейкина-1 $\alpha$ , что связано с активацией процессов ПОЛ и накоплением холестерина [19, 214], кроме того, описано резкое снижение комплементарной активности крови, уменьшение уровня пропердина и лизоцима, повышение количества циркулирующих иммунных комплексов, снижение фагоцитарной активности [219]. При этом у животных с экспериментальным гипотиреозом наблюдалось уменьшение



массы лимфоидных органов и популяции клеток, снижалось количество больших гранулосодержащих лимфоцитов, угнетался гуморальный иммунный ответ и метаболическая активность макрофагов. Введение тиреоидных гормонов способствовало усилению синтеза антител [138].

По данным Е.Д. Даленова и О.М. Зуевой при гипотиреозе выявляется стойкое понижение количества Т-лимфоцитов и их функциональной активности. В то же время при субклиническом гипотиреозе определяется повышенное содержание лимфоцитов в крови и увеличивается содержание активированных Т-лимфоцитов [120]. Кроме того, гормоны ЩЖ -  $T_3$  и  $T_4$  влияют на обменные процессы в клетке, оказывают регулирующее влияние на липидный спектр крови, что является отражением липидного обмена [509], стимулируют синтез антител, интерферонов, гормоны белковой природы, выделяемых тимусом, являющихся индукторами дифференцировки Т-клеток и гранулоцитов [40].

По результатам исследования Ю.П. Сыч доказано, что практически у всех лиц с субклиническим гипотиреозом диагностируются нарушения липидного обмена [275].

В то же время исследования С.Е. Сердюк показали нормальный уровень липопротеидов высокой плотности при гипотиреозе [240]. Выявлено, что на фоне нарушения липидного обмена при гипофункции ЩЖ имеет место некоторое повышение числа Т-лимфоцитов и Т-клеток с хелперной активностью, а также слабо выраженное снижение фагоцитарной активности [333]. Механизм действия гормонов ЩЖ осуществляется на молекулярном и клеточном уровне, т.е. тиреоидные гормоны, это метаболические стимуляторы системы иммунитета.

В исследованиях З.Б. Тауешевой показана роль тиреоидных гормонов в регуляции сердечно-сосудистой системы, выявлена брадикардия при гипотиреозе и тахикардия при избытке тиреоидных гормонов. Показана корреляция в повышении АД: систолического АД при тиреотоксикозе и диастоличе-

ского АД при гипотиреозе, при этом железодефицитная анемия усугубляла деятельность сердечно-сосудистой системы. Дефицит пероксидазы снижала выработку тиреоидных гормонов и усугубляла гипотиреоидное состояние, что приводила к необходимости коррекции данного состояния [297].

Анализ литературных источников свидетельствует о тесной взаимосвязи системы крови, иммунной системы и щитовидной железы, что актуализирует поиск путей коррекции при гипотиреозе состояние щитовидной железы, системы крови и иммунитета.

### **1.1.3 Патогенетическое значение иммобилизационного стресс-воздействия в структурно-функциональных изменениях клеток и органов системы крови**

Стресс как состояние напряжения и перенапряженности в современном обществе приобретает все большую значимость [404]. Впервые термин «стресс» (stress – напряжение, синоним стресс-реакция), ввел в биологию канадский патофизиолог Г. Селье. Согласно его концепции, в ходе эволюции стресс-реакция сформировалась как важнейшее звено приспособления организма к факторам окружающей среды [268, 269, 270, 405]. Такое приспособление возможно при условии развития адекватных метаболических и морфофункциональных изменений в ответ на действие стрессора, что повышает неспецифическую и специфическую резистентность организма [287]. Возбуждаются адренергические центры головного мозга, детерминирующие стресс, что вызывает увеличение секреции релизинг-факторов, гормонов и высвобождение медиаторов. Вначале гипоталамус продуцирует кортиколиберин, соматолиберин и другие релизинг-факторы, вызывающие активацию секреции тропных гормонов гипофизом. Затем возрастает выход кортикостерои-

дов и катехоламинов из надпочечников и из адренергических терминалей [249].

Стресс – это необходимое звено неспецифической реактивности организма, элемент и этап его адаптации к условиям жизни, т.е. компонент нормальной жизнедеятельности, фактор сохранения гомеостаза [217, 268, 365, 378, 405, 471]. Нарушение гомеостаза, вызванное каким-либо фактором, через высшие уровни активирует системы, ответственные за адаптацию [103].

Адаптивные эффекты стресса на уровне органов-мишеней и их превращение в повреждение реализуются следующим образом;

- достаточной силы мембранные кальциевые и натриевые насосы своевременно удаляют избыток  $\text{Ca}^{2+}$  из клеток во внеклеточную среду, этим самым поддерживают в цитоплазме нормальную концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$ ;

- гормоны (катехоламины, вазопрессин и др.) через соответствующие рецепторы влияют на основные процессы, ответственные за обновление липидного слоя мембран;

- происходит мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма, функций дыхания и кровообращения;

- передача энергетических и структурных ресурсов из неактивных систем в функциональные системы, осуществляющие адаптацию организма;

- активированные при стрессе гормоны (катехоламины, вазопрессин и ангиотензин II) вызывают сужение кровеносных сосудов в тех органах и тканях, которым не противостоит «рабочая гиперемия»;

- после иммобилизации за катаболической фазой реализуется более длительная анаболическая фаза, которая проявляется генерализованной активацией синтеза нуклеиновых кислот и белков в различных органах [193].

Таким образом, стресс сформировался в процессе эволюции именно как звено адаптации, но при чрезмерно длительном и интенсивном воздействии на организм стресс может превращаться из общего звена адаптации к различным факторам в общее звено патогенеза болезней [345].

Для стресс-реакций, оказывающих благоприятное влияние на реактивность и адаптационные способности организма, Г. Селье предложил термин «эустресс». Влияние на организм агентов, необычных по своей природе, адаптация к которым затруднена или невозможна (ионизирующая радиация, невесомость и т.п.), либо воздействий, необычных по силе и продолжительности, требует от организма максимального напряжения не только органов, непосредственно вовлеченных в реакцию, но и систем неспецифической регуляции и поддержания гомеостаза. Такая чрезвычайная ситуация, требующая мобилизации всех резервов, переключения жизнедеятельности основных систем жизнеобеспечения, сопряженная с определенными деструктивными изменениями в биологических системах определяется Г. Селье как «дистресс» [45, 103]. Именно в такой ситуации под влиянием стресса могут возникать стрессорные болезни, например, язвенная болезнь, различные психические болезни, аритмии сердца [3, 192, 215, 314, 497, 498, 506]. В этот период в организме развиваются иммунодепрессия, расстройство кроветворения, нарушение функций сердечно-сосудистой системы и микроциркуляторного русла, возникают множественные очаги ишемии.

Стрессорное воздействие оказывает позитивный и негативный эффект на защитные функции организма и его влияние зависит как от интенсивности и длительности воздействия, так и от функционального состояния организма [201, 495].

Многократная иммобилизация вызывает нарушение пролиферации и дифференцировки кроветворных клеток, а однократное стрессорное воздействие вызывает срочную адаптацию организма в ответ на предъявленное к нему требование. Напротив, хроническое стрессорное воздействие угнетает адаптивную реакцию организма и приводит к патологии.

По данным зарубежных исследователей (Wood S.K. et al., 2010; Schetter C.D., Dolbier C., 2011; Folkman S., 2013), на исход стресса влияет не только интенсивность стрессора, но и исходная стрессоустойчивость организма, что

является важным фактором при коррекции нарушений, индуцированных стрессом. Однако, следует учитывать, что в однотипных экспериментальных условиях у разных организмов проявляются различные проявления и последствия, т.е. у одних животных наблюдаются значительные нарушения физиологических функций, а у других – незначительные изменения, одни животные оказываются предрасположенными к стрессорным нагрузкам, а другие – более устойчивыми к ним [41, 259].

Хронический иммобилизационный стресс вызывает необратимые изменения в составе крови, структуре и функции внутренних органов, отмечено нарушение в эндокринной, иммунной и других систем [30, 98, 165, 230, 282, 299, 360, 406].

Главной эффекторной железой при развитии стресса является надпочечник, кортикальный слой которого выделяет кортизол, отвечающий за адаптогенез [2], данное наблюдение впервые отмечено еще Селье [268]. Гормоны стресса регулируют энергию в организме, обмен углеводов, белков и жиров [163, 164, 187], осуществляют неспецифическую функцию и тем самым обеспечивают адаптацию организма на новом уровне.

У грызунов в отличие от человека, основным глюкокортикоидом является кортикостерон, являясь липофильным соединением, легко проникает через клеточные мембраны и гематоэнцефалический барьер в мозг [316]. В его составе нет фермента 17-альфа-гидроксилазы, с его участием осуществляется синтез кортизола из прогестерона [384].

В плазме крови кортикостерон находится в связанном состоянии с кортикостероид-связывающим глобулином – транскортином [430]. После расщепления связи с транспортными белками кортикостерон проникает в цитоплазму клеток и действует опосредовано через цитоплазматические рецепторы. Период полураспада кортикостерона в крови у крыс составляет 15-25 минут [484]. Известно, что у крыс в ответ на стрессорное воздействие в плаз-

ме крови достоверно увеличивается концентрация кортикостерона [366, 465, 475].

При обычных нестрессорных условиях необходимо учитывать, что уровень кортикостерона в плазме крови может меняться несколько раз в течение дня. Так, в работе П.Е. Умрюхина, О.С. Григорчюка (2015) выявлено, что уровень кортикостерона у поведенчески активных (прогностически устойчивых к стрессу) и пассивных животных (предрасположенных к стрессу) в условиях покоя и после стрессорной нагрузки различался. При этом у активных крыс отмечен более низкий уровень кортикостерона, который повышался после стрессорной нагрузки, в сравнении с пассивными крысами. У пассивных крыс в условиях стресса концентрация кортикостерона не возрастала.

Бильжанова Г.Ж. со своими коллегами (2016) отметили, что при гипотиреозе в условиях стресса адаптивные возможности организма снижаются, что подтверждается уменьшением концентрации кортизола в сыворотке крови [26].

В исследованиях Масловой М.В. и др. выявлено, что образование кортикостероидов в организме различается не только у разных видов животных, но и у животных в пределах одного вида [209]. В процессе эволюции разные виды животных выработали свои специфические поведенческие стратегии, поэтому в ответ на стрессорные воздействия они реагируют по-разному [159, 279]. Так наиболее подвержены стрессу пушные звери, птицы, крупный рогатый скот, а менее – лошади, собаки, кошки [341].

Важную роль в ответной реакции организма на стресс играет система крови [179, 206, 216]. Г. Селье в 1936 году впервые описал изменения в системе крови в ответ на действия стрессоров такие как: лимфопения, эозинопения и нейтрофилез на сроках 6-8 часов после стрессорного воздействия [490]. Под действием стресса повышается свертываемость крови, усиливается миелопоэз, угнетается лимфопоэз [342]. При оценке данных критериев

первое место занимают эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты. Определение лейкоцитарного индекса, основанного на соотношении клеток белой крови в лейкограмме дает возможность проводить своевременную диагностику стресса [7].

По данным Е.Д. Сотниковой [287] после иммобилизации по изменению количества белых клеток в крови можно косвенно оценить функциональное состояние желез внутренней секреции. Так, снижение количества базофилов указывает на снижение тиреоидной функции ЩЖ в стадию стресс-реакции. При этом, несмотря на увеличение количества эритроцитов, снижается их насыщенность гемоглобином и падет цветной показатель.

В ходе исследований, проведенных Т.А. Томовой и др. у крыс после иммобилизации зарегистрирован выраженный нейтрофилез в периферической крови, лейкоцитоз за счет сегментоядерных нейтрофилов, снижение количества моноцитов и лимфопения [303].

Внимание многих исследователей привлекают тучные клетки (мастоциты), которые представлены практически во всех органах и тканях, секретируют биологически активные вещества и участвуют в адаптации к действию экстремальных факторов. Высокое содержание тучных клеток отмечается в тимусе и костном мозгу, поскольку эти органы являются для них местом образования и депонирования [14]. По данным Юшкова Б.Г. с соавторами показано, что тучные клетки влияют на процессы кроветворения. Так, наряду с макрофагами они играют важную роль в регуляции функции коры надпочечников, осуществляя «настройку» её реакции на стресс. Установлено, что в результате иммобилизационного стресса в костном мозгу количество данных клеток снижается [347].

В работах Горизонтова выявлена важная роль миграции лимфоцитов из лимфоидных органов в костный мозг в стадии стресс-реакции. Так, у крыс после иммобилизационного стресса, тучные клетки мигрировали в противоположном направлении - из костного мозга и тимуса в периферические орга-

ны и ткани, в результате, в печени количество тучных клеток возрастало. При этом отмечен выброс в межклеточное пространство гистамина и кислых гликозаминогликанов, содержащихся в их гранулах. Посредством этого механизма тучные клетки оказывают регулирующее влияние на кроветворные клетки на тканевом уровне [103].

Увеличение общего количества нейтрофильных лейкоцитов обусловлено миграцией в кровяное русло маргинальных лейкоцитов и экстренной мобилизацией костномозгового резерва гранулоцитов, происходящих под влиянием стрессорных концентраций глюкокортикоидов [103].

Изменения в системе крови под действием различных стрессоров определяются природой и продолжительностью раздражителя. Так, после 6-ти часовой иммобилизации мышей в периферической крови возрастало количество нейтрофилов в 6-7 раз, резко уменьшалось количество лимфоцитов, а число эозинофилов падало до нуля. Спустя сутки после стрессорного воздействия показатели системы крови нормализовались, а количество клеток в тимусе и селезенке нормализовались только спустя 48 часов [389]. В ККМ уменьшались количество зрелых гранулоцитов, клетки в лимфоидных органах транспортировались в периферическую кровь, т.е. наблюдалась стресс-индуцированная мобилизация и перераспределение костно-мозгового и лимфоидного депо лейкоцитов [103, 192].

Срочная мобилизация лимфоцитов при стрессе и расселение их по органам и тканям необходимы для обеспечения подготовки организма к ответу на любое нарушение гомеостаза. Менее 20% лимфоцитов в периферической крови характерно для реакции типа «стресс» и отличает её от реакции активации и тренировки. Так, в исследованиях Сысоевой Л.А. (2017) отмечено, что различные вариации лейкоцитов в лейкоцитарной формуле показывают уровень адаптационных процессов, происходящих в организме.

Однократное стрессорное воздействие способствует быстрой адаптации организма к предъявленным требованиям, в то время как многократное



иммобилизационное действие вызывает снижение в ККМ эритро- и лимфопоэза, инволюцию тимуса при том, что количество Т-лимфоцитов не изменялось [124].

Воздействие стресса на периферическую кровь проявляется лейкоцитозом без сдвига влево [342]. Известно, что иммобилизационный стресс и экспериментальные невротические воздействия (депривация парадоксального сна и их сочетание) приводят к развитию гиперплазии гранулоцитарного ростка костного мозга. Выраженные изменения в кроветворной ткани являются следствием усиления секреторной активности клеточных элементов гемopoэтинпродуцирующего микроокружения [319].

Влияние стресса на систему крови не ограничивается изменением количественных параметров формулы белой крови. При иммобилизации уменьшалась объемная доля красной пульпы селезенки и концентрация в ней эритроцитов, что свидетельствует о слабом гемолизе в селезенке, вероятно потеря эритроцитов из кровяного русла происходит вследствие кровоизлияний и внутритканевого постгемморрагического гемолиза [61]. Однако, эти изменения устраняются и сменяются стимуляцией эритропоэза и эритроцитозом, который полностью компенсирует потерю эритроцитов с низкой резистентностью мембраны [61, 254]. При этом катехоламины стимулируют продукцию эритропоэтина и, соответственно, активируют эритропоэз [125].

В исследованиях А.В. Новожилова [231], система крови при стрессе, благодаря своей высокой реактивности играет большую роль в резистентности, причем дефицит  $O_2$  и субстратов гликолиза в тканях происходит за счет мобилизации красных кровяных клеток. Увеличение количества эритроцитов в крови негативно сказывается на их гемолитической стойкости, так как повышенный гемолиз в капиллярах способствует усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ), сопровождающих стресс. Из этого следует, что в системе крови, изменения, вызванные стрессом, направлены на быструю компенсацию потребностей организма. Так, после 30-минутной иммобилизации

у крыс линии "Wistar" повысился уровень гематокрита на – 13,6 %, гемоглобин и количество эритроцитов на – 16,7 %, это обусловлено активацией симпатической системы и выходом депонированных эритроцитов из селезенки, что подтверждается уменьшением её массы на 25 %. Показано, что депонированные эритроциты имеют меньшую резистентность к кислоте, следовательно, у этих клеток снижена гемолитическая стойкость.

Анализ возможных механизмов реакции системы крови на стресс показал, что наиболее значимое действие на гемопоэз при стрессе имеют нейро-эндокринные реакции [62, 349, 399]. Так, лимфатические узлы и лимфоидные органы иннервируются симпатической нервной системой [304]. При активации САС и ГГНС происходит гиперплазия кроветворной ткани ККМ, возрастает количество клеток периферической крови. В основе данного эффекта лежит усиленная миграция регуляторных Т-лимфоцитов под действием КА и ГК. Данная регуляция реализуется двумя путями: прямым – рецепторным и – опосредованным, через Т-лимфоциты, макрофаги и стромальные механоциты.

Таким образом, стресс вызывает срочную мобилизацию всех компонентов крови для реализации адаптивной реакции организма на стрессорное воздействие и, прежде всего, для активации иммунной системы. В тех случаях, когда даже крайнее напряжение регуляторно-приспособительных механизмов не обеспечивает сохранения и поддержания гомеостаза, организм погибает. Кроме того, дистресс является причиной нарушения функции клеток и системы крови.

От соотношения активностей стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем зависит степень адаптивного ответа кроветворной ткани [277, 358]. В свою очередь активация естественных эндогенных медиаторов стресс-лимитирующих систем ограничивает чрезмерную активность стресс-реализующей системы, предупреждает повышение концентрации глюкокортикоидов в крови.

В.Ф. Киричук и др. отметили антистрессорное действие электромагнитного излучения миллиметрового диапазона терагерцового спектра на частотах оксида азота 150, 176, 664 ГГц в условиях *in vivo* с помощью опиоидных рецепторов ( $\alpha$ - и  $\beta$  –эндорфины, метэнкефалин и др.) [153].

Важная роль в развитии стресс-реакции принадлежит опиоидным пептидам. Известно, что опиоидные пептиды высвобождаются в гипоталамусе, гипофизе, лимбических структурах головного мозга [470, 375]. Стресс-лимитирующий эффект  $\beta$ -эндорфина заключается в системе вознаграждения, подавлении болевых ощущений и тревоги за счет высокой селективности в отношении  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторов [98, 372].

Некоторые виды стрессоров стимулируют вазопрессиногенез. Активация этого процесса, имеющего феноменальный резерв мощности, приводит к тысячекратному возрастанию концентрации вазопрессина, высокие дозировки которого усиливают тромбоцитогенез и функциональную активность тромбоцитов, стимулируют выработку факторов свертывания крови, что, в совокупности, является основой патогенетического участия стресса в развитии гипертонической болезни, острых нарушений мозгового и коронарного кровообращения, тромбогеморрагического синдрома [192].

В настоящее время имеются работы, посвященные поиску и разработке способов коррекции стрессорных нарушений гемопоеза [44, 160, 192, 236, 340, 412, 523]. Так, в исследовании Макаровой О.А. показано, что в качестве таких корректоров можно использовать медиаторы и метаболиты стресс-лимитирующих систем. В частности, автор показала, что введение глицина в стадию тревоги-стресса стимулирует эритропоэз, но в стадию резистентности стимулирующий эффект глицина снижается, а показатели эритропоэза и ОРЭ не выходят за пределы нормального значения.

В результате экспериментальных исследований на беспородных крысах-самцах А.А. Цымбалом показано стресс-лимитирующее влияние электромагнитного облучения терагерцового диапазона на частотах оксида азота

150,176-150,664 ГГц на состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной системы крови. Так наибольший эффект восстановления нарушений достигался при режиме облучения в течение 15-30 минут [326].

С.В. Глинник рекомендует проводить коррекцию гипотиреоза у крыс в условиях стрессового воздействия левотироксином в дозе 1,5-1,0 мкг/кг в комплексе с аминокислотами: селенометионин – 30 мкг/кг; метионин – 25 мкг/кг; серин – 16 мкг/кг [94].

Введение L-тироксина ограничивает возрастание концентрации йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови, минимизирует интенсивность стресс-реакции и в результате повышает устойчивость организма к стрессу. Впоследствии увеличивается уровень тормозного медиатора глицина в больших полушариях головного мозга, который лимитирует активность стресс-реализующих систем [102].

Гусакова Е.А. и Городецкая И.В. (2017) в своих исследованиях выявили зависимость локальных стресс-лимитирующих факторов от тиреоидного статуса организма, т.е. при гипотиреоидном состоянии метаболизм периферического отдела стресс-лимитирующей системы снижается по сравнению с гипертиреозом, при котором он наоборот, повышается. Длительность данного эффекта зависит от функций ЦЖ, возраста и пола животных [111].

В работе Янкелевича И.А. с помощью иммуноферментной тест-системы у крыс в условиях экспериментального стрессирующего воздействия через 30 минут после начала эксперимента выявлено возрастание иммуномодулирующего свойства  $\alpha$ -дефенсина нейтрофилов и его сохранение в течение 3-х часов после стресса. Введение дефенсина перед стрессом нормализовало стресс-индуцированные изменения количества нейтрофильных гранулоцитов в крови и регулировало уровень кортикостерона в крови крыс [350].

Существуют как центральные, так и периферические механизмы ограничения стрессорной активации гипофизо-адреномедуллярной и гипофизо-кортикоадреналовой систем.

Периферический механизм регуляции – это механизм саморегуляции, осуществляется по принципу отрицательной обратной связи, т. е. синтез гормонов в системе ограничивает свою собственную продукцию [217].

В роли стресс-лимитирующих систем центрального действия выступают тормозные системы головного мозга млекопитающих – ГАМК-ергическая тормозная система, одним из метаболитов которого является ГОМК ( $\gamma$ -оксимасляная кислота), обладающая собственным прямым тормозным действием [117, 140, 281, 434, 499, 523], опиоид-ергическая система, объединяющая нейроны в гипоталамусе и секреторные клетки в гипофизе, продуцирующие опиоидные пептиды [43, 515] и др. системы.

В свою очередь, находясь во взаимосвязи с нейронами, ГАМК-нейроны вырабатывают кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), гормон аргинин вазопрессин (АВ), норадреналин [334, 335], которые в стадию стресс-реакции стимулируют ГАМК-нейроны, вызывая секрецию ГАМК и тем самым ограничивают активность стресс-системы, угнетая высвобождение КГР в гипоталамусе [450, 489].

Кроме того, предварительное введение ГОМК уменьшает или предотвращает стрессорную активацию процессов липопероксидации, нарушения сократительной функции сердца и язвенные поражения слизистой оболочки желудка, снижает активность дыхательных ферментов в митохондриях [308].

Нейроны опиоид-ергической стресс-лимитирующей системы обнаружены в гипоталамусе, гипофизе, коре надпочечников [182, 429]. Синтезируют эндогенные опиоиды: эндорфины, энкефалины, динарфины, снижающие негативные воздействия стресса на организм [331].

Доказано, что  $\beta$ -эндорфин и энкефалины выделяются в кровь при стрессе, а при определенных стрессовых ситуациях могут накапливаться в

мозге. Определение содержания  $\beta$ -эндорфина в плазме крови является важным способом оценки состояния резистентности организма к стрессу [372, 374].

После иммобилизационного стресса для защиты клеток в организме у животных наблюдалась мобилизация неферментного антиоксиданта токоферола в плазме крови, при этом, чем сильнее оказывали стрессорное воздействие, тем значительнее была мобилизация токоферола [103].

Витамин Е наиболее эффективный антиоксидант, обладает способностью встраиваться в биологические мембраны, и оказывать мембраностабилизирующий эффект при остром стрессе, участвует в процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров [202, 203]. При этом увеличивается мощность периферической антиокислительной стресс-лимитирующей системы организма,  $\alpha$ -токоферол предупреждает чрезмерное повышение уровня кортизола, продуктов ПОЛ, органических кислот, глюкозы, явления иммунодепрессии [202, 300, 318].

Установлено, что под влиянием  $\alpha$ -токоферола возрастают функциональные резервы макрофагов и осуществляется защита клеточных функций при ряде патологических процессов, сопровождающихся воспалением, усилением ПОЛ и повреждением клеток [294].

Не менее важную роль в механизме стресс-реакции и адаптации организма к стрессу играет оксид азота (NO), при этом его роль в стресс-реакции определяется тем что, центральные и периферические звенья стресс-системы снабжены NO-ергической иннервацией, нейроны которых иннервируют надпочечники, а их аксоны контактируют с хромаффинными клетками, продуцирующими катехоламины [43, 292, 312, 478].

В настоящее время NO относят также и к стресс-лимитирующим системам, так как он способен ограничивать стресс-реакцию, тем самым повышает адаптацию организма к стрессорным факторам [421].

Установлено, что NO обладает антиоксидантными свойствами, активирует синтез цитопротекторных белков теплового шока семейства HSP70, или «стресс-белков», являющихся важной системой защиты клеток от стрессорных повреждений [96].

Анализ литературных источников дает основание сделать заключение о том, что система крови, как и все системы организма, зависит от уровня тиреоидных гормонов, изменяющих её функциональное состояние и способность осуществлять защитные реакции, что может усиливать симптоматику патологии щитовидной железы (гипер- или гипотиреоза) и существенно ослаблять защитные силы организма. Поэтому данное исследование и его коррекция опиоидным лей-энкефалином имеет важное значение для оценки коррекции йодного дефицита, что особенно актуально в Восточной Сибири.

## 2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 2.1.1 Модель экспериментального гипотиреоза и группы крыс

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 Иркутской области.

При проведении эксперимента крыс содержали в виварии, на стандартном пищевом рационе и свободном доступе к воде. На период проведения исследования придерживались принципов гуманности к лабораторным животным, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС) [259].

После завершения работы крыс подвергали эфирной эвтаназии.

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

Все исследование проведено в три этапа, где:

На **первом этапе исследований** оценивали у крыс тиреоидный статус, концентрацию кортикостерона и процессы ПОЛ 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 возможность их коррекции даларгином.





Рисунок 1 – Схема экспериментальных исследований

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

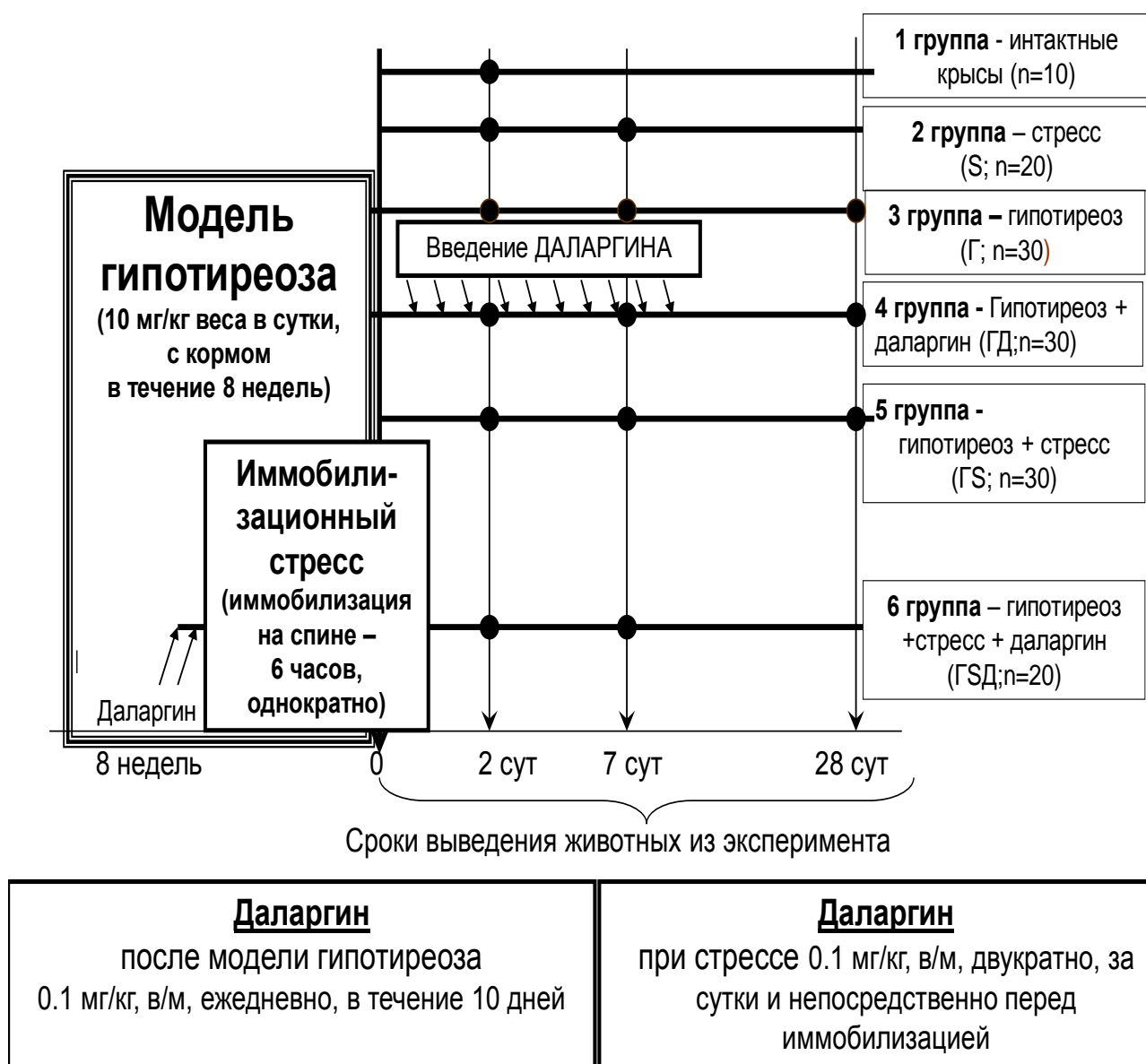


Рисунок 2 – Дизайн исследований

1 группа (Инт.) – 10 крыс, которые оставались интактными, т.е. не подвергались никаким воздействиям;

2 группа (S) – 20 крыс, которые подвергались только стрессорному воздействию (6-ти часовая иммобилизация на спине);

3 группа (Г) – 30 крыс, которым моделировали гипотиреоз, а после окончания моделирования изучали структурно-функциональные изменения, вызванные гипотиреоидным состоянием;

4 группа (ГД) – 30 крыс, которым моделировали гипотиреоз, а после окончания моделирования гипотиреоза вводили внутримышечно даларгин для определения возможности коррекции патоморфологических изменений, вызванных гипотиреозом;

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

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

### **2.1.2 Введение мерказолила при экспериментальной модели гипотиреоза**

У белых крыс имитировали гипотиреоз на протяжении двух месяцев по методике отечественных и зарубежных авторов путем ежедневного перорального введения синтетического тиреостатика – мерказолила в виде порошка в дозе 10 мг/кг массы тела [139, 162, 233, 346, 353]. Животные получали препарат в составе обычного рациона корма.

Из анализа литературных источников общеизвестно, что при пероральном введении мерказолил хорошо всасывается, причем прием пищи не

влияет на количество и скорость абсорбции, но при этом биодоступность составляет 93 %.

Мерказолил с белками плазмы практически не связывается, но способен накапливаться в ткани щитовидной железы (ЩЖ). После приема данный препарат через 30-60 минут достигает максимального уровня в плазме, причем однократная доза препарата активна на протяжении 24-х часов. Мерказолил метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Время полувыведения составляет 5-6 часов. Выводится из организма почками и менее 10% - в неизмененном виде [119, 218].

Из анализа литературных источников известно, что механизм действия мерказолила заключается в угнетении активности тиропероксидазы - фермента, участвующего в синтезе гормонов щитовидной железы в йодировании тиронина с образованием трийод - и тетраiodтиронина [119]. Кроме того, мерказолил тормозит основной обмен, но при этом не влияет на высвобождение синтезированных тиронинов из фолликулов щитовидной железы, в то же время ускоряет выведение из ЩЖ йодидов, угнетая активность ферментных систем, участвующих в окислении йодидов в йод, что в конечном итоге приводит к торможению йодирования тиреоглобулина и задержке превращения дийодтирозина в тироксин [145, 218]. Прием высоких доз препарата вызывает развитие гипотиреоза.

### **2.1.3 Модель иммобилизационного стресса**

Иммобилизационный стресс моделировали по методу Н. Selye, модель нервно-мышечного напряжения в течение 6 часов однократно [269]. 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 8.00 до 14.00 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 течение которой восстанавливался гомеостаз и нормализовалось структурно-функциональное состояние органов [162, 237].

На основании этих данных определены стандартные сроки выведения крыс из эксперимента и взятия материала для исследования:

- при гипотиреозе – через 2, 7 и 28 суток после получения устойчивого гипотиреоидного состояния;
- при стресс-реакции – через 2 суток после иммобилизации (переход стадии тревоги в стадию резистентности) и 7 суток (стадия резистентности).

#### **2.1.4 Характеристика даларгина и доза его введения**

Даларгин синтезирован в 1978 году во Всесоюзном кардиологическом научном центре АМН СССР в качестве синтетического аналога лейцин-энкефалина, обладает неспецифическим защитным действием.

В отличие от эндогенного лей-энкефалина, в составе даларгина глицин заменен на Д-аланин, это способствует замедлению расщепления пептида энкефалиназами, а к его С-терминальной части добавлен аргинин [34]. Наличие arg в 6-ом положении молекулы даларгина затрудняет его проникновение через гематоэнцефалический барьер и обуславливает преимущественный пе-

риферический эффект препарата [301]. Кроме того, даларгин обладает свойством ускорять заживление язв желудка и двенадцатиперстной кишки, а также обладает гипотензивным действием. В плазме крови даларгин быстро (за 7-12 минут) расщепляется протеолитическими ферментами [275].

Изучение фармакокинетических свойств даларгина показало, что около 90 % препарата выводится в течение 5 мин, а остальные 10 % - в течение 20 мин. При этом после введения даларгина концентрация его основных метаболитов в крови остается неизменной до 30 минут, что в 10 раз превышает физиологическую концентрацию энкефалинов в плазме [136].

Даларгин обладает малым временем полураспределения – не более 2-х минут, многофазной кинетической кривой и избирательно накапливается в тканях желудка и селезенки. В связи с гидролизом в желудочно-кишечном тракте даларгин не применяется перорально, а вводится в/мышечно, в/венно и подкожно. Является цитопротектором, механизм действия, которого заключается в регуляции выделения биологически активных веществ, принимающих активное участие в патологических процессах [132].

Известно о супрессирующем влиянии даларгина на гемопоэз в условиях иммобилизационного стресса и улучшении микроциркуляции [176]. Кроме того, доказано, что даларгин обладает антистрессорными [115, 128, 157, 223], антиоксидантными и антигипоксическими свойствами [115], сравнимыми с эффектами оксibuтирата натрия и лития. Обладая антистрессовым, иммуномодулирующим действием, даларгин способен оказывать противовоспалительный эффект, влияя на адаптационные процессы, стимулируя регенерацию кожи, нервной и костной ткани, печени [210, 228, 274], относится к эндогенной антистрессорной системе. Как иммуннокорректор, даларгин нормализует показатели Т- и В- системы иммунитета, активизирует сниженную пролиферативную активность лимфоцитов. Препарат восстанавливает нарушенные морфофункциональные свойства крови [180, 210].

Учитывая указанные эффекты даларгина, данный препарат был выбран для коррекции тиреоидного статуса и структурно-функциональных нарушений гемопоэза и селезенки при экспериментальном гипотиреозе и иммобилизационном стрессе. Известно, что даларгин введенный в дозе 0,1 мг/кг за сутки и перед иммобилизацией, ограничивает альтерирующие эффекты длительного стресса [192].

Даларгин вводился внутримышечно:

- при гипотиреозе - после окончания моделирования гипотиреоза (т.е. отмены мерказолила) ежедневно в течение 10 дней;
- при стрессе 0,1 мг/кг (крысам с эутиреоидным статусом и с гипотиреозом) двукратно - за сутки и непосредственно перед иммобилизацией.

### **2.1.5 Материалы для исследований**

В соответствии с поставленными задачами научного исследования в эксперименте использовали периферическую кровь, красный костный мозг и селезенку. В установленные сроки (2-е, 7-е и 28-е сутки) из хвостовой вены крыс брали периферическую кровь для исследований. После забора крови животных подвергали эфирной эвтаназии, затем извлекали бедренную кость и селезенку. После взвешивания исследуемых органов их делили на две части, где одну часть использовали для биохимических исследований, а другую для морфологических исследований.

### **2.1.6 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **2.1.6.1 Цитологические методы**

Количество эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови подсчитывали в камере Горяева. Осмотическую резистентность эритроцитов

определяли по методу Яновского, при этом процент устойчивых эритроцитов вычисляли по количеству сохранившихся в гипотоническом растворе эритроцитов по отношению к абсолютному количеству этих клеток в 1 мкл крови [169].

По методу Паппенгейма окрашивали мазки крови и красного костного мозга [169]. В мазках крови дифференцировали и подсчитывали лейкограмму, количество микроэритроцитов ( $d < 7$  мкм), нормоцитов ( $d < 7-8$  мкм), макроцитов ( $d > 8$  мкм) на 100 эритроцитов.

В мазках костного мозга подсчитывали миелограмму (на 1000 клеток). Высчитывали индексы пролиферации (ИП) и созревания (ИС) клеток эритропоэза и миелопоэза по формулам:

$$\text{ИП} = [(\text{ПроЭр} \times 0 + \text{БН} \times 1 + \text{ПН} \times 2) / (\text{ПроЭр} + \text{БН} + \text{ПН})] \times \Sigma,$$

$$\text{ИС} = [(\text{ПН} \times 0 + \text{ОН} \times 1 + \text{Эр} \times 2) / (\text{ПН} + \text{ОН} + \text{Эр})] \times \Sigma, \text{ где}$$

ПроЭр – проэритробласты, БН – базофильные нормобласты, ПН – полихроматофильные нормобласты, ОН – оксифильные нормобласты, Эр – зрелые эритроциты в костном мозге,  $\Sigma$  – общее количество клеток эритроидного ростка [44];

$$\text{ИП} = [(\text{МЦ} \times 0 + \text{ММЦ} \times 1) / (\text{МЦ} + \text{ММЦ})] \times \Sigma,$$

$$\text{ИС} = [(\text{ММЦ} \times 0 + \text{П} \times 1 + \text{С} \times 2) / (\text{ММЦ} + \text{П} + \text{С})] \times \Sigma, \text{ где}$$

МЦ – миелоциты, ММЦ – метамиелоциты, П – палочкоядерные гранулоциты, С – сегментоядерные гранулоциты,  $\Sigma$  – общее количество клеток нейтрофильного или эозинофильного ростка [44].

Мегакариоцитопоз, базофило- и моноцитопоз оценивали по суммарному количеству клеток мегакариоцитарного, базофильного и моноцитарного ростков.

Для характеристики лимфопоза дифференцировали и подсчитывали численность малых, средних и больших лимфоцитов. Активность лимфопо-



эза оценивали по количеству средних и больших лимфоцитов (малые лимфоциты в костном мозге не производятся).

#### **2.1.6.2 Морфометрические методы**

Ткань селезенки фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Изготавливали срезы толщиной 7 мкм, окрашивали гематоксилином-эозином для морфометрических исследований. Кроме того, для выявления гемосидерина срезы окрашивали по методу Перлса [169].

Морфометрию срезов проводили с использованием окулярной сетки по Г.Г. Автандилову (1990), и системы анализа изображений (микроскоп «Olympus CX41», программное обеспечение «ImageScore Color»). В селезенке определяли в % объемную долю красной и белой пульпы и переводили в граммы (абсолютная масса), подсчитывали количество гемосидерина в них. Количество гранул гемосидерина подсчитывали на стандартной площади 0.5 мм<sup>2</sup>.

#### **2.1.6.3 Биохимические методы**

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови и гомогенате селезенки определяли по концентрации продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), и антиоксидантной активности (АОА).

После эфирной эвтаназии у крыс вскрывали сонную артерию и брали кровь для биохимических исследований.

Сыворотку крови получали путем центрифугирования цельной крови при 2500 об/мин в течение 15 минут.

Гомогенат тканей селезенки готовили на физиологическом растворе в пропорции 1г ткани на 9 мл физиологического раствора, затем центрифугировали и получали надосадочную жидкость.

Диеновые конъюгаты определяли по методу Б.В. Гаврилова, М.И. Мишкорудной [60]. Принцип метода основан на получении с помощью гептан–изопропаноловой смеси конъюгированных диеновых структур, которые интенсивно поглощают свет в области 232 – 234 нм.

Расчет содержания ДК проводили в относительных единицах по формуле:

$$Д_{233} \text{ на 1 мл гомогената} = Д_{233} \times V_e / V_n, \text{ где}$$

$Д_{233}$  - измеренное значение оптической плотности опытной пробы;

$V_e$  - конечный объем гептанового экстракта;

$V_n$  – объем взятого гомогената.

Содержание ДК определяли, умножая полученное значение на коэффициент 90,9 и выражали в мМоль/л гомогената.

Определение концентрации малонового диальдегида (МДА) – промежуточного продукта ПОЛ проводили по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Гаршвили [288] с помощью тиобарбитуровой кислоты. Сущность методики заключается в реакции МДА с 2-тиабарбитуровой кислотой (ТБК) в кислой среде при высокой температуре с образованием окрашенного в розовый цвет триметилового комплекса с максимумом поглощения при длине волны 532 нм. Уровень МДА в надосадочной жидкости измеряли спектрофотометрически. При расчете содержания МДА в пробе использовали коэффициент молярной экстинкции  $K=21.37$  мкМоль/мл и выражали в мМ/л гомогената.

Определение антиокислительной активности (АОА) проводили по методу Г.И. Клебанова [155], и оценивали в условных единицах (y.e).

Метод основан на способности сыворотки крови тормозить процессы ПОЛ в какой-либо модели. В качестве такой модели использовали желточ-

ные липопротеиды (ЖЛП), полученные путем гомогенизации желтка куриного яйца, содержащего 2 типа липидно-белковых комплексов, соответствующих по белковому и липидному составу липопротеидам низкой и очень низкой плотности, в равном объеме фосфатного буфера. ПОЛ в контрольных и опытных пробах инициировали добавлением сульфида железа. В качестве индикатора образующихся продуктов ПОЛ использовали тиобарбитуровую кислоту (ТБК). Накопление ТБК - активных продуктов в суспензии желточных липопротеидов определяли спектрофотометрически при длине волны 532 нм.

#### **2.1.6.4 Иммуноферментный метод**

Иммуноферментным методом (на системе ИФА) в сыворотке крови определяли уровень тиреоидных гормонов - тироксина свободного (свободный  $T_4$ ) и трийодтиронина (общий  $T_3$ ). Полученные данные выражали нМ/л. Известно, что свободный  $T_4$  продуцируется только щитовидной железой и более достоверно характеризует тиреоидную гормонпродуцирующую функцию, чем свободный  $T_3$ . Основная доля  $T_3$  (80%) образуется на периферии в результате дейодирования  $T_4$  и только 20%  $T_3$  продуцируется ЩЖ.

Концентрацию кортикостерона в плазме крови определяли иммуноферментным методом на биохимическом анализаторе «Scrun master» производства «Hospitex diagnostics» (Италия) с использованием стандартных наборов фирмы «Vital» (Санкт-Петербург). Полученные данные выражали нмоль/л.

### **2.1.6.5 Статистическая обработка результатов исследований**

Статистическую обработку данных проводили 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 ( $t$ ), затем определяли величину  $p$  (вероятность ошибки). При  $p < 0,05$  различия между средними арифметическими считали достоверными [177, 186, 213, 453].

Для решения графических задач применяли электронные таблицы EXCEL 2010 («Windows XP: Second Edition», Microsoft, США) и стандартный пакет «Statistica 10.0». Все результаты представлены в виде графиков, диаграмм и микрофотографий в тексте диссертации.

## **2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

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

#### **2.2.1.1 Содержание тиреоидных гормонов и кортикостерона в плазме крови, масса тела, щитовидная железа, селезенка у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом**

В течение двух месяцев крысы получали мерказолил перорально вместе с кормом. После окончания введения препарата отмечено увеличение массы тела животных в 1,3 раза, которая продолжала возрастать и к концу исследования (на 28 сутки) превышала массу тела интактных крыс в 1,5 раза ( $p < 0,05$ , рис. 3, табл. 1).

Масса щитовидной железы (ЩЖ) тоже возрастала и превышала в 5,3 раза ( $p < 0,05$ ) массу ЩЖ интактных крыс, хотя с 7 суток эксперимента отмечено его уменьшение, но при этом к 28 суткам наблюдения она превышала норму в 3,7 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 4, табл. 1) [70, 193].

При иммобилизационном стресс-воздействии в течение 7 суток у гипотиреоидных крыс масса тела была такой же увеличенной, как у нестрессированных крыс с гипотиреозом (рис. 3), но к концу эксперимента нормализовалась. Щитовидная железа уменьшала массу так же, как у нестрессированных крыс с гипотиреозом. Следует отметить, что при эутиреозе стресс не влиял ни на массу тела, ни на массу щитовидной железы в течение всего наблюдения (рис. 3,4).

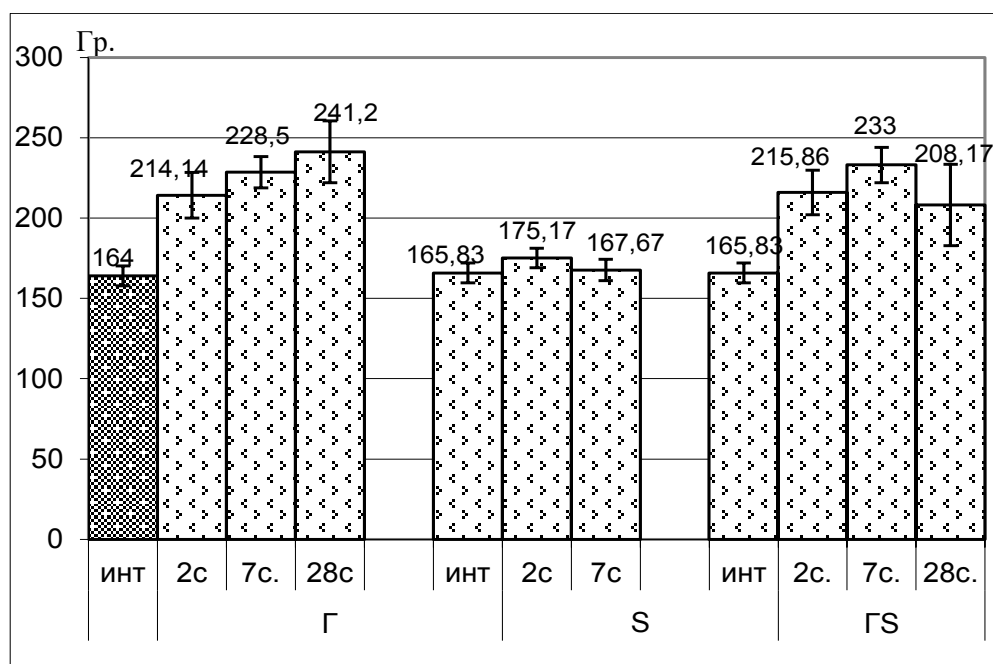


Рисунок 3 - Изменение массы тела (граммы) у крыс с эутиреоидным статусом (S), нестрессированных (Г) и стрессированных крыс с гипотиреозом (GS)

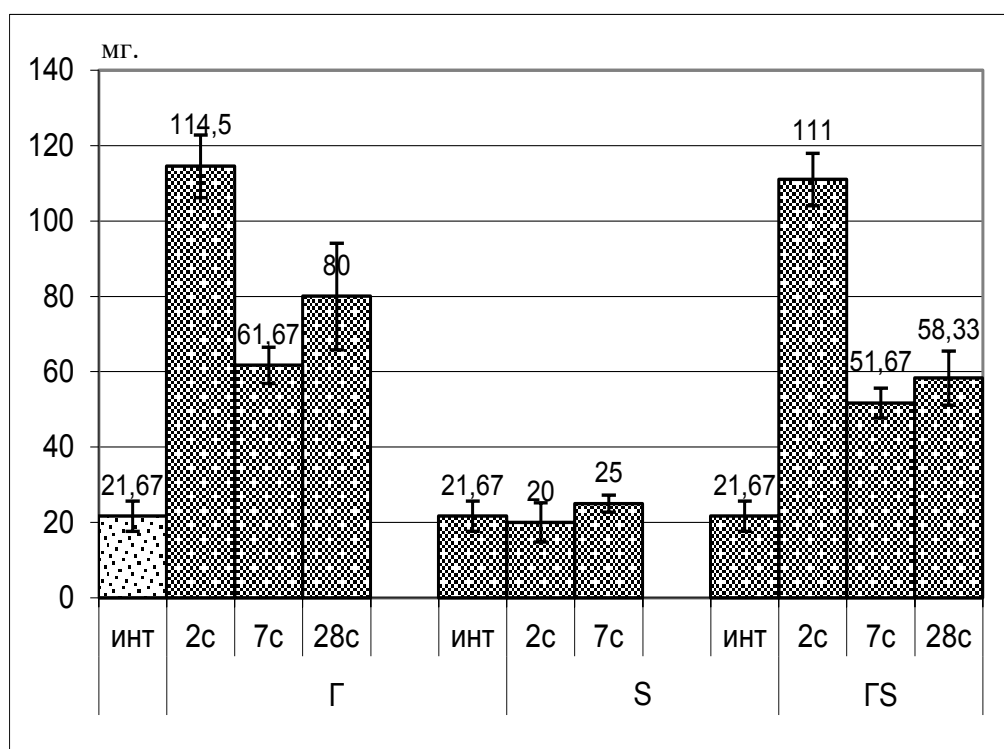


Рисунок 4 - Масса щитовидной железы (мг) у крыс с эутиреозом (S), нестрессированных (Г) и стрессированных крыс гипотиреозом (GS)

Таблица 1 - Концентрация тиреоидных гормонов и кортикостерона в плазме крови у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом и эутиреозом, получавших и не получавших даларгин  
( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группа жив.	Сроки набл. (сут.)	Масса тела (г)	Масса ЩЖ (мг)	T <sub>3</sub> нМ/л	T <sub>4</sub> 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 <sup>1</sup>	114,5±8,3 <sup>1</sup>	0,5±0,01 <sup>1</sup>	2,7±1,1 <sup>1</sup>	178,5±15,54 <sup>134</sup>
	7	228,5±9,8 <sup>1</sup>	61,7±4,8 <sup>1</sup>	0,8±0,004 <sup>1</sup>	9,4±0,4 <sup>1</sup>	396,17±1,96 <sup>134</sup>
	28	241,2±19,3	80,0±14,1	0,97±0,02 <sup>1</sup>	2,5±0,5 <sup>1</sup>	196,18±3,65 <sup>1</sup>
ГД	2	217,7±11,6	48,3±5,4 <sup>12</sup>	1,5±0,8 <sup>12</sup>	11,9±7,1 <sup>2</sup>	198,7±5,85 <sup>134</sup>
	7	206,3±8,5	50,0±4,5 <sup>13</sup>	-	-	29,09±0,21 <sup>1234</sup>
	28	226,7±6,2 <sup>1</sup>	23,3±5,6 <sup>2</sup>	2,6±0,3 <sup>2</sup>	15,9±2,2 <sup>2</sup>	-
S	2	175,2±6,02	20,0±5,2	4,6±1,2 <sup>1</sup>	28,7±4,2 <sup>13</sup>	395,0±12,08 <sup>124</sup>
	7	167,7±6,7	25,0±2,2	2,3±0,2	20,3±3,6 <sup>3</sup>	253,63±19,2 <sup>14</sup>
ГС	2	215,8±13,9	111,0±6,9 <sup>13</sup>	1,6±0,23 <sup>23</sup>	5,6±1,5 <sup>13</sup>	246,77±15,65 <sup>1234</sup>
	7	233,0±10,9 <sup>3</sup>	51,7±4,01 <sup>123</sup>	2,9±0,4	3,5±0,9 <sup>123</sup>	131,45±0,41 <sup>1234</sup>
	28	208,2±25,3 <sup>3</sup>	58,3±3,1 <sup>12</sup>	1,1±0,7	9,5±2,9 <sup>12</sup>	994,36±25,49 <sup>1</sup>
ГСД	2	228,0±13,8	51,7±4,8 <sup>1234</sup>	1,4±0,2 <sup>13</sup>	1,8±0,3 <sup>134</sup>	280,64±25,97 <sup>132</sup>
	7	238,2±15,7	43,3±4,9 <sup>134</sup>	3,2±0,3	14,6±2,02 <sup>134</sup>	314,39±3,01 <sup>123</sup>
	14	-	-	-	-	127,62±1,6 <sup>12</sup>

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> - отличие от крыс с гипотиреозом (Г), при  $p < 0,05$

<sup>3</sup> - отличие от крыс с эутиреозом (S), при  $p < 0,05$

<sup>4</sup> - отличие от крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию, после введения даларгина (ГСД), при  $p < 0,05$ .

Г – крысы с гипотиреозом,

ГД – крысы с гипотиреозом после инъекций даларгина,

S – крысы с эутиреозом,

ГС - крысы с гипотиреозом, после иммобилизационного стрессорного воздействия,

ГСД - стрессированные крысы с гипотиреозом после введения даларгина.

Таким образом, возрастание массы щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе не зависит от стрессорного воздействия и происходит в результате непосредственного действия мерказолила, а после его отмены начинает уменьшаться. Масса тела увеличивается при экспериментальном

гипотиреозе устойчиво, но в условиях стресса через месяц она уменьшается до нормы [193].

В течение 8 недель введения мерказолила продукция тиреоидных гормонов к концу 8 недели существенно снижалась. На 2 сутки после его отмены уровень трийодтиронина в плазме крови снизился пятикратно, а свободного тироксина в 6,5 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 5, табл. 1).

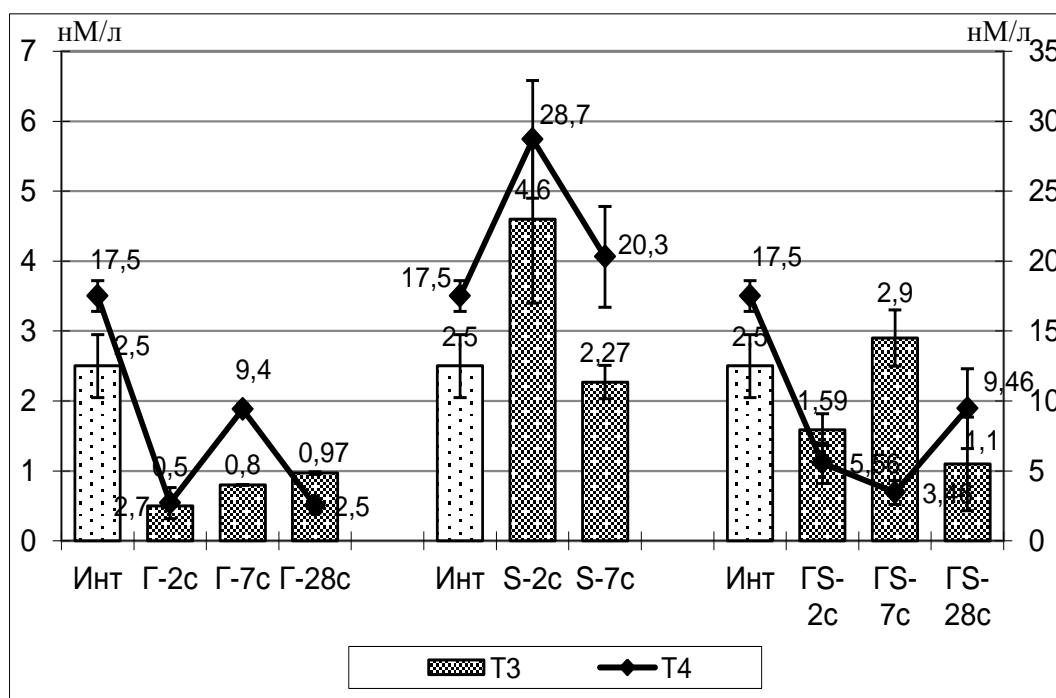


Рисунок 5 - Концентрация тиреоидных гормонов  $T_3$  и  $T_4$  (нМ/л) в плазме крови у крыс с эутиреоидным статусом (S), нестрессированных (Г) и стрессированных крыс (GS) с гипотиреозом.

Обозначения: левая шкала –  $T_3$ , права шкала –  $T_4$

К 7 суткам концентрация свободного  $T_4$  возрастала в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ), по отношению к предыдущему сроку, но на 28 сутки вновь уменьшалась. Концентрация  $T_3$  в плазме крови после прекращения введения мерказолила медленно увеличивалась, но, тем не менее, через месяц эксперимента оставалась в 2,6 раза ниже, чем у интактных крыс.



Хорошо известен факт повышения продукции тиреоидных гормонов в условиях стресса [225]. В нашем эксперименте показано, что на 2 сутки после иммобилизации у крыс с эутиреоидным статусом уровень в плазме крови трийодтиронина и свободного тироксина повышался, в сравнении с интактными крысами, в 1,8-1,6 раза, соответственно ( $p < 0,05$ ; рис. 5). На 7 сутки уровень тиреоидных гормонов нормализовался [46, 72].

У крыс с гипотиреозом стрессорное воздействие не приводило к такому существенному повышению концентрации тиреоидных гормонов, но, тем не менее, имел место и позитивный эффект стресса на изменение уровня тиреоидных гормонов. В частности, при стресс-реакции у крыс с гипотиреозом, по сравнению с нестрессированными крысами, уже на 2 сутки концентрация  $T_3$  возросла в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ) и проявилась тенденция к увеличению вдвое уровня свободного  $T_4$  (рис. 5).

К 7 суткам эксперимента концентрация  $T_3$  продолжала увеличиваться и превышала в 3,6 раза концентрацию этого гормона у нестрессированных гипотиреоидных крыс, но при этом концентрация свободного тироксина снизилась и была меньше, чем у нестрессированных гипотиреоидных животных в 2,7 раза (рис. 5).

К концу наблюдения (28 сутки), когда стресс-реакция уже завершилась, концентрация  $T_3$  у крыс обеих подопытных групп уравнивалась, но концентрация тироксина у крыс, перенесших стресс, осталась выше в 3,8 раза, чем у нестрессированных крыс с гипотиреозом.

У крыс с эутиреоидным статусом после иммобилизации на 2 сутки наблюдения в плазме крови концентрация кортикостерона возрастала в 4,2 раза ( $p < 0,05$ ) по отношению к норме. К 7 суткам уменьшалась, но при этом превышала нормальное значение в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 5, табл. 1).

У нестрессированных гипотиреоидных крыс на 2 сутки наблюдения в плазме крови концентрация кортикостерона была в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) ниже в сравнении с животными с эутиреозом, но при этом его уровень превышал

норму в 1,9 раза ( $p<0,05$ ), к 7 суткам отмечено возрастание концентрации кортикостерона в 1,6 раза ( $p<0,05$ ), а к концу эксперимента (28 сутки) - снижение до первоначального уровня (2 сутки, рис. 6).

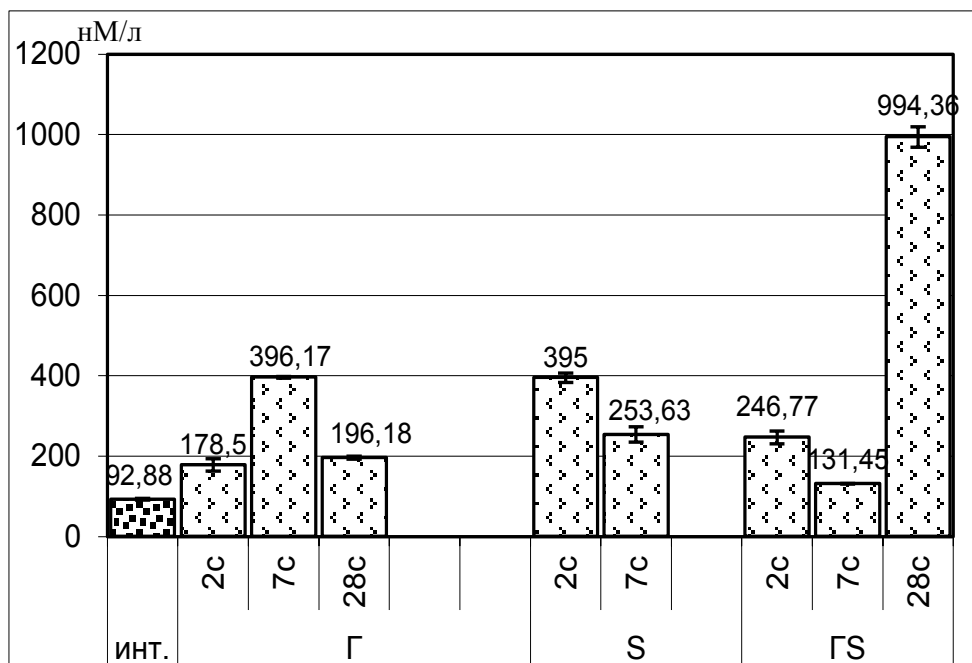


Рисунок 6 - Концентрация кортикостерона (нмоль/л) в плазме крови у крыс с эутиреоидным статусом (S), нестрессированных (Г) и стрессированных крыс (GS) с гипотиреозом

Таким образом, у животных с экспериментальным гипотиреозом содержание в плазме крови кортикостерона к концу наблюдения снизилось до первоначального уровня очевидно с отменой мерказолила.

У стрессированных гипотиреоидных животных динамика кортикостерона на протяжении всего эксперимента проявила волнообразный характер. Было отмечено его возрастание на 2 сутки в 1,4 раза ( $p<0,05$ ), к 7 суткам наблюдалось его снижение в 3 раза ( $p<0,05$ ), а к концу эксперимента (28 сутки) отмечено вновь его возрастание в 5 раз ( $p<0,05$ ), в сравнении с нестрессированными гипотиреоидными крысами (рис. 6) [416]. Кроме того,

выявлено снижение в стадию резистентности концентрации кортикостерона в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) в сравнении с гипотиреоидными нестрессированными крысами, что свидетельствует о смещении стресс-реакции в отличие от нестрессированных гипотиреоидных крыс, у которых наблюдается умеренный стресс (табл. 1).

Таким образом, отмеченное возрастание концентрации кортикостерона в стадию стресс-реакции очевидно, связано с активацией коры надпочечников. В стадию резистентности функциональная активность коры надпочечников снижается и как следствие, снижается концентрация кортикостерона [237]. 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 возможно из-за дефицита энергии при гипотиреозе.

Анализ представленных данных свидетельствует, что у стрессированных крыс с нормальным тиреоидным статусом концентрация гормонов щитовидной железы к 7 суткам полностью восстанавливалась, тогда как, в условиях гипотиреоза их уровень оставался ниже нормы в течение всего наблюдения.

Отмеченное нами позитивное действие стресс-реакции на продукцию тиреоидных гормонов у крыс с гипотиреозом связано со стимулирующим действием гормонов стресса (глюкокортикоидных и адреналина) на метаболизм. Нами зарегистрированы два позитивных эффекта стресса [193].

Во-первых, стресс-реакция приводит к увеличению уровня тиреоидных гормонов у крыс с гипотиреозом в период развития стадии тревоги стресса (на 2 сутки после иммобилизации). Вероятно, это происходит под действием адреналина. Как известно, адреналин стимулирует захват йодидов из крови, их перенос через базальную мембрану тироцитов, окисление йодидов в йод [145, 194].

Во-вторых, стресс в стадию резистентности (на 7 сутки) одновременно повышает уровень  $T_3$  и снижает уровень  $T_4$ , что отражает усиление реверсии  $T_4$  в  $T_3$  в печени под влиянием стресс-реализующих гормонов [15, 194].

Представленные данные дают основание сделать вывод о том, что стресс-реакция в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов корригирует тиреоидный статус, увеличивая концентрацию тиреоидных гормонов в крови и уменьшая массу щитовидной железы, но при этом увеличивает концентрацию кортикостерона.

#### **2.2.1.2 Динамика уровня продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови, селезенке, крови у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом**

Анализ исследований, посвященных изучению реализации стресс-реакции на разные экстремальные воздействия демонстрирует существенное участие в данном механизме процессов ПОЛ и АОА. В свою очередь изменение уровня ПОЛ является наглядным маркером развития стресс-реакции, его активация стимулирует АОА, которая имеет важное значение в реализации адаптации к стрессорному воздействию [99, 160, 189, 332].

В то же время, общеизвестно, что иммобилизационное стресс-воздействие вызывает характерные для стресса изменения в системе крови, надпочечниках, ЦНС, способствует повышенному выходу катехоламинов активирующих ПОЛ в организме [53, 324, 385, 424, 513, 523].

В свою очередь, ПОЛ и его продукты разрушают проницаемость мембран, разобщают окисление и фосфорилирование в митохондриях, снижают чувствительность рецепторных белков, все эти изменения приводят к отеку клеточных структур, нарушается энергетический обмен, что дополнительно усиливает процессы ПОЛ [189, 208, 226, 238].

В ходе проведенного нами исследования [70, 197] установлено, что в селезенке у крыс с эутиреоидным статусом после стрессорного воздействия на 2 сутки наблюдения содержание ДК увеличивалось в 4,6 раза ( $p < 0,05$ ). При этом концентрация МДА проявила тенденцию к уменьшению в сравнении с интактными животными (рис. 7, табл. 2).

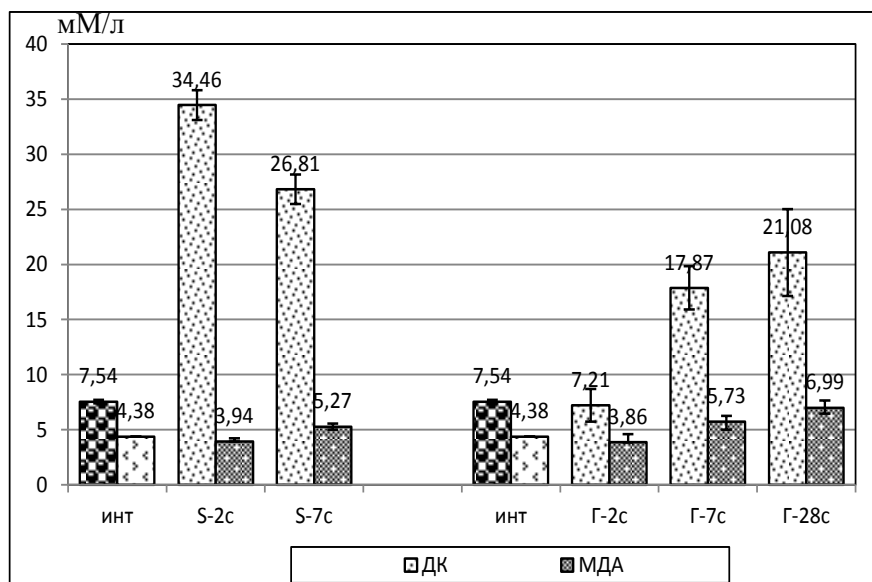


Рисунок 7 - Изменение содержания ДК и МДА (мМ/л) в селезенке

Обозначения: S – при стрессе у крыс с эутиреозом, Г – при гипотиреозе; ДК – диеновые конъюгаты, МДА – малоновый диальдегид

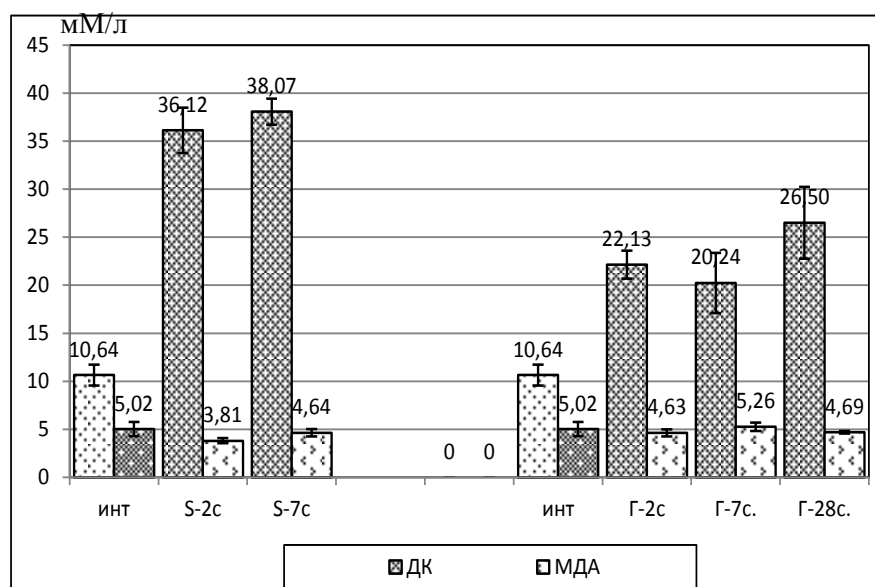


Рисунок 8 - Изменения содержания ДК и МДА (мМ/л) в крови

Обозначения: S – при стрессе у крыс с эутиреозом, Г – при гипотиреозе; ДК – диеновые конъюгаты, МДА – малоновый диальдегид

Таблица 2 - Концентрация диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и антиокислительная активность (АОА) у стрессированных гипотиреоидных крыс и с эутиреозом и коррекции даларгином (M±m, n=10 в каждом сроке)

Группа жив.	Сроки наблюдения (сутки)	Показатели					
		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
S	2	36,1±2,4 <sup>1</sup>	34,5±1,4 <sup>1</sup>	3,81±0,3	3,9±0,3 <sup>3</sup>	0,4±0,04	0,3±0,01 <sup>1</sup>
	7	38,1±1,3 <sup>1</sup>	26,8±1,3 <sup>1</sup>	4,64±0,4 <sup>3</sup>	5,3±0,3 <sup>1</sup>	0,6±0,1 <sup>3</sup>	0,3±0,06 <sup>1</sup>
ГС	2	32,2±0,9 <sup>1,3</sup>	21,7±1,2 <sup>1,2</sup>	5,4±0,5 <sup>2</sup>	6,0±0,6 <sup>1,2</sup>	0,4±0,04	0,2±0,1
	7	36,7±2,5 <sup>1,3</sup>	31,1±3,3 <sup>1</sup>	2,9±0,3 <sup>1,2,3</sup>	6,5±0,5 <sup>1</sup>	0,3±0,04 <sup>2</sup>	0,23±0,05
	28	47,4±2 <sup>1</sup>	33,3±1,9 <sup>1</sup>	1,3±0,13 <sup>1</sup>	7,4±0,3 <sup>1</sup>	0,6±0,1	0,3±0,1
ГСД	2	20,5±1,1 <sup>1,2</sup>	22,0±0,4 <sup>1,2</sup>	4,5±0,2	5,5±0,4 <sup>2</sup>	0,3±0,07 <sup>2</sup>	0,2±0,04 <sup>2</sup>
	7	22,6±3,1 <sup>1,2</sup>	25,0±3,2 <sup>1</sup>	6,6±0,7 <sup>2</sup>	5,8±0,3 <sup>1</sup>	0,3±0,04 <sup>2</sup>	0,4±0,1 <sup>1</sup>

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при p<0,05

<sup>2</sup> – отличие от крыс с эутиреозом (S), при p<0,05

<sup>3</sup> - отличие от крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стрессорному воздействию, получавшие даларгин (ГСД), при p<0,05

ГС – стрессированные крысы с гипотиреозом, без коррекции даларгином.

В селезенке в стадию резистентности на 7 сутки наблюдения выявлено снижение концентрации ДК, при этом отмечено его превышение в 3,5 раза нормальное значение ( $p < 0,05$ , рис. 7).

Содержание МДА проявило тенденцию к возрастанию, что связано с активацией процесса превращения ДК в МДА.

В периферической крови концентрация ДК возрастала и на 7-е сутки наблюдения превышала уровень интактных крыс в 3,6 раза ( $p < 0,05$ , рис. 8), тогда как уровень МДА, наоборот, проявлял тенденцию к снижению.

Полученные данные свидетельствуют о прекращении гиперактивации продуктов перекисного окисления липидов в селезенке к 7 суткам наблюдения, но при этом обнаружено частичное превращение ДК в МДА и их миграция в кровь.

***У нестрессированных крыс с гипотиреозом*** процессы липопероксидации в течение месяца наблюдения (28 суток) активизировались. Суммарное количество продуктов ПОЛ в крови и селезенке увеличивалось за счет накопления ДК (рис. 7, 8).

На 2 сутки эксперимента в селезенке выявлена тенденция к повышению уровня ДК, тогда как в плазме крови данный показатель был больше в 2,1 раза по отношению к интактным животным. При этом отмечено, что содержание МДА оставалась без изменений ни в плазме крови, ни в селезенке.

Анализ полученных результатов исследования свидетельствует о торможении процесса превращения ДК в МДА на 2 сутки наблюдения после прекращения приема мерказолила животными, при этом избыток ДК транспортировался из селезенки в кровь.

Концентрация диеновых конъюгатов (ДК) в селезенке повышалась в 2,39 раза на 7 сутки наблюдения (рис. 7), а в крови оставалась по-прежнему высокой (рис. 8).

Содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови была в диапазоне нормального значения, а в селезенке возрастала на 33 % (в 1,3 ра-

за) в сравнении с интактными крысами. К 28 суткам наблюдения выявлено повышение уровня ДК в плазме крови в 2,5 раза, в селезенке в 2,8 раза.

В селезенке концентрация малонового диальдегида возрастала в 1,6 раза, тогда как в плазме крови данный показатель не отличался от нормального значения, что свидетельствует о торможении процесса превращения ДК в МДА.

Наряду с этим, на фоне активизации процесса липопероксидации в органе выявлена тенденция к росту антиокислительной активности (АОА) в течение всего наблюдения (рис. 9-Б).

*У крыс с эутиреоидным статусом* в плазме крови АОА на 7-е сутки наблюдения возрастала в 1,4 раза (рис. 9-А, табл. 2). В селезенке на 2 сутки наблюдения увеличивалась вдвое и оставалась повышенной до 28 суток эксперимента ( $p < 0,05$ , рис. 9-А).

У гипотиреоидных крыс в плазме крови АОА проявила волнообразный характер, так на 2-е сутки эксперимента данный показатель снизился вдвое в сравнении с интактными крысами, к 7 суткам наблюдения был в диапазоне нормального значения.

К концу исследования (28 сутки) данный показатель вновь снизился и был в 2 раза ниже, в сравнении со 2-и сутками наблюдения ( $p < 0,05$ , рис. 9-Б).

На 2 сутки наблюдения в селезенке АОА проявила тенденцию к возрастанию, при этом к 7 суткам эксперимента отмечено снижение данного показателя, а к 28 суткам наблюдения АОА возрастала и оказалась в 1,6 раза больше, чем у интактных крыс ( $p < 0,05$ , рис. 9-Б).

Таким образом, в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов активировались процессы липопероксидации, при этом в селезенке накапливались диеновые конъюгаты, наблюдалось замедление процесса превращения ДК в МДА и частичное вымывание ДК в кровь. Кроме того, выявлена высокая АОА в селезенке, но значительно ослабленная в плазме крови [191].



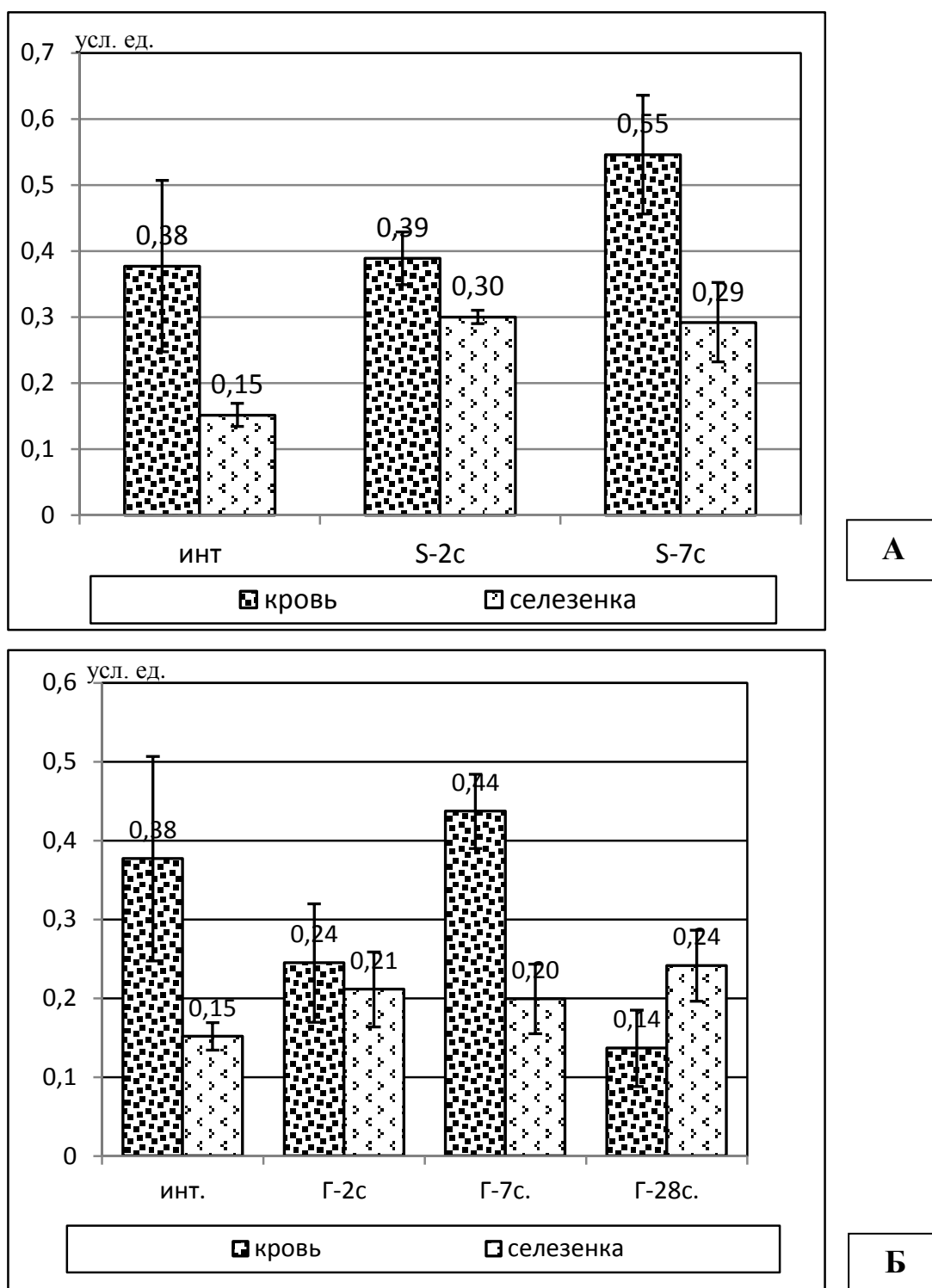


Рисунок 9 - Антиокислительная активность (усл. ед.) в крови и селезенке

Обозначения: А– при стрессе (S) у крыс с эутиреозом, Б- у нестрессированных крыс с гипотиреозом (Г).

На протяжении всего наблюдения (28 суток) процессы ПОЛ у гипотиреоидных крыс, подвергнутых стрессорному воздействию (6-ти часовая иммобилизация на спине) оказались выше, чем у нестрессированных крыс, что проявлялось в накоплении ДК и МДА в плазме крови и селезенке.

В периферической крови на 2 сутки эксперимента концентрация ДК увеличивалась в 1,5 раза и продолжала возрастать до конца наблюдения (28 суток) при этом превысила в 1,8 раза уровень ДК у крыс с гипотиреозом ( $p < 0,05$ , рис. 10. табл. 2).

*У крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизации* (6-ти часовая на спине) в периферической крови уровень МДА снижался, тогда как концентрация ДК, наоборот возрастала, что подтверждает активный транспорт ДК из органа в кровь (рис. 10; табл. 2).

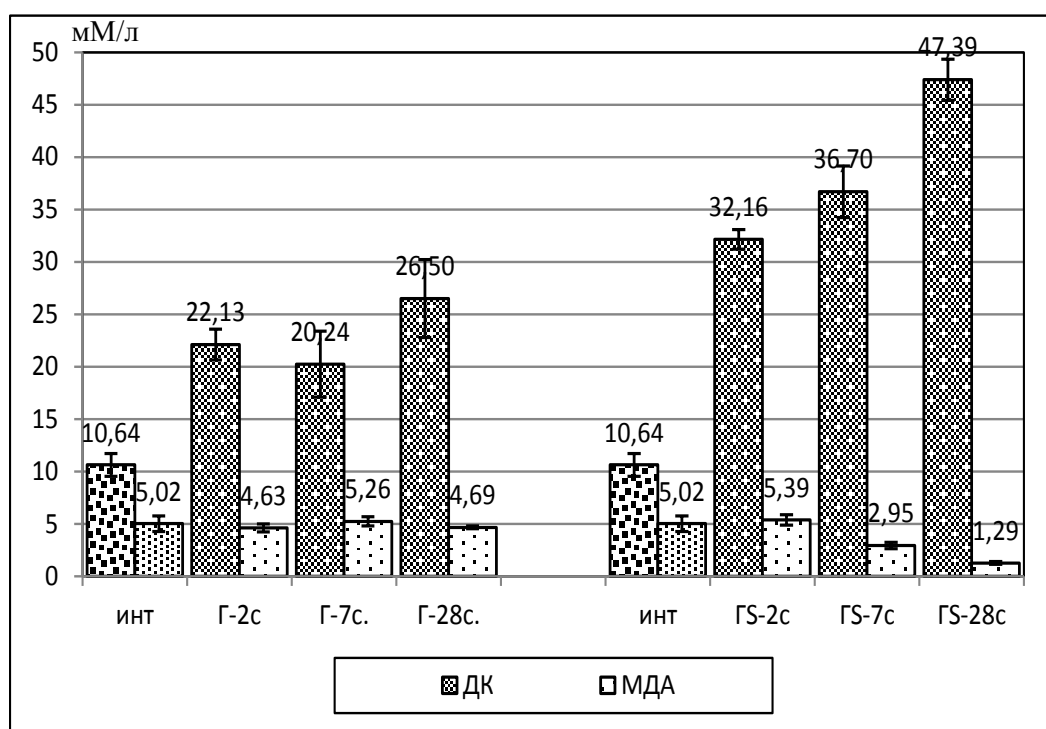


Рисунок 10 - Изменения содержания ДК и МДА (мМ/л) в крови у гипотиреоидных крыс и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом

Обозначения: Г – гипотиреоз, ГS – стрессированные крысы с гипотиреозом, ДК – диеновые конъюгаты, МДА – малоновый диальдегид

На 2 сутки наблюдения в селезенке выявлено повышение концентрации ДК в 3 раза, которая продолжала возрастать и к концу наблюдения (28 суток) превышала в 1,6 раза уровень данного показателя у нестрессированных гипотиреоидных крыс ( $p < 0,05$ , рис. 11).

Уровень МДА в селезенке у гипотиреоидных крыс под влиянием стресс-реакции увеличивался в 1,4 раза в сравнении с нестрессированными животными, и была повышенной до 28 суток наблюдения (рис. 11).

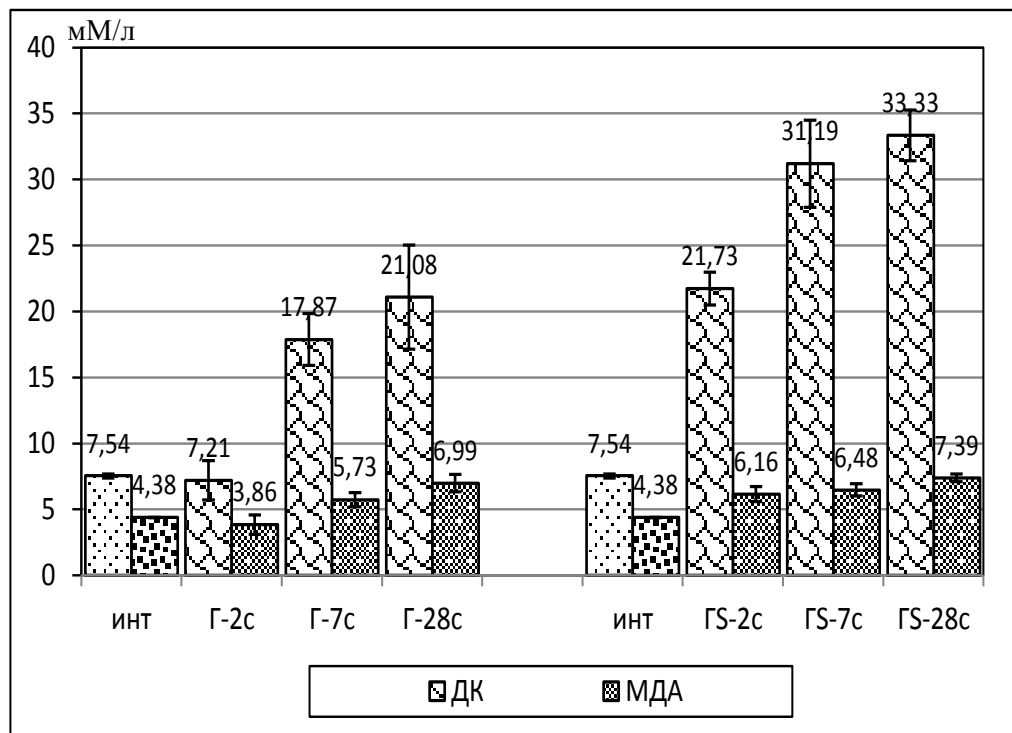


Рисунок 11 - Изменения содержания ДК и МДА (мМ/л) в селезенке у нестрессированных крыс (Г) и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (ГС)

Анализ полученных данных свидетельствует, что у нестрессированных крыс с гипотиреозом и эутиреозом стресс-реакция приводит к гиперактивации процессов ПОЛ в селезенке, не вызывая нарушение превращения ДК в МДА [85, 193, 195, 197].

Таблица 3 - Концентрация диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и антиокислительная активность (АОА) у нестрессированных крыс с гипотиреозом и коррекции даларгином  
( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группа жив	Сроки набл. сутки)	Показатели					
		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 <sup>1</sup>	7,2±1,5	4,6±0,4	3,8±0,7	0,2±0,07 <sup>3</sup>	0,2±0,05
	7	20,2±3,4 <sup>1</sup>	17,9±1,96 <sup>1</sup>	5,25±0,4	5,7±0,5 <sup>1</sup>	0,4±0,05	0,2±0,04
	28	26,5±3,7 <sup>1</sup>	21,1±3,9 <sup>1</sup>	4,7±0,12	6,9±0,6 <sup>1</sup>	0,1±0,05 <sup>1</sup>	0,24±0,04 <sup>1</sup>
ГД	2	14,8±1,1 <sup>1,2</sup>	10,1±0,6 <sup>1</sup>	5,2±0,6	7,5±0,2 <sup>1,2</sup>	0,2±0,06 <sup>1,2</sup>	0,1±0,01
	7	23,1±2,1 <sup>1</sup>	26,5±2,5 <sup>1,2</sup>	4,4±0,3	5,6±0,6	0,2±0,03 <sup>1,2</sup>	0,2±0,03
	28	19,4±1,7 <sup>1</sup>	17,6±2,02 <sup>1</sup>	7,2±0,8 <sup>1,2</sup>	5,1±0,5	0,4±0,06 <sup>2</sup>	0,25±0,07

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> – отличие от крыс с гипотиреозом (Г), при  $p < 0,05$

Г – крысы с гипотиреозом,

ГД - крысы с гипотиреозом, с коррекцией даларгином

В селезенке у стрессированных гипотиреоидных крыс АОА была повышенной на протяжении всего эксперимента (28 суток) и не отличалась от значений данного показателя у нестрессированных крыс с гипотиреозом (рис. 9-Б, 12, табл. 2). Однако отмечено, что в плазме крови АОА была в диапазоне нормального значения, хотя к 28 суткам наблюдения увеличивалась в 1,5 раза.

На 28 сутки наблюдения обнаружено уменьшение в 2,5 раза концентрации кортикостерона под влиянием даларгина ( $p < 0,05$ , рис. 13). Из полученных данных следует, что даларгин защищает организм от разрушительного воздействия стресса [83].

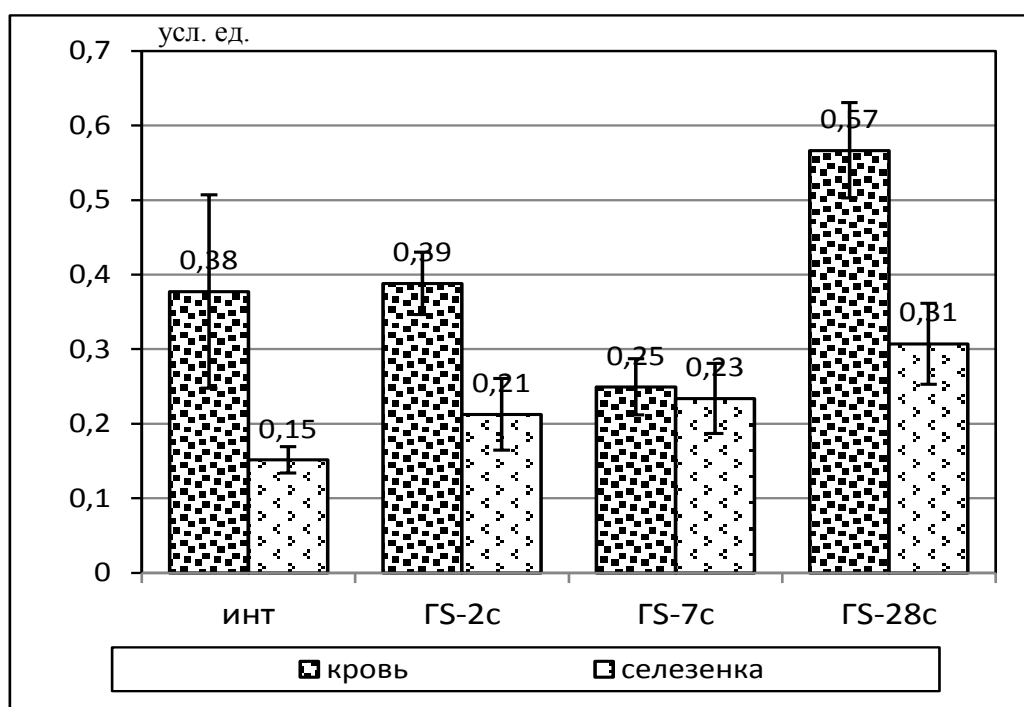


Рисунок 12 - Антиокислительная активность (усл. ед.) в крови и селезенке стрессированных крыс с гипотиреозом (ГС)

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует, что под влиянием стресс-реакции при гипотиреоидном состоянии происходит пролонгированная гиперактивация процессов ПОЛ, сопровождающаяся накоп-

лением ДК в плазме крови и селезенке. Установлено, что стресс-реакция стимулирует АОО в данном органе.

В результате проведенного эксперимента установлены отличительные особенности действия стресс-реакции на процессы липопероксидации и антиоксидантной защиты при гипотиреоидном состоянии заключающиеся в пролонгированной гиперактивации ПОЛ, сопровождающейся накоплением диеновых конъюгатов в периферической крови и в селезенке, а также стимуляции антиокислительной активности в ней.

### **2.2.1.3 Регуляция даларгином тиреоидного статуса и активности перекисного окисления липидов у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом**

После 10-ти дневного введения даларгина нестрессированным гипотиреоидным крысам на 2 сутки наблюдения выявлено уменьшение массы ЩЖ в 2,4 раза, увеличение концентрации тиреоидных гормонов: трийодтиронина в 3 раза, свободного тироксина в 4,4 раза, в отличие от аналогичных животных, не получавших даларгин ( $p < 0,05$ , табл. 4).

Масса ЩЖ до 7 суток наблюдения продолжала уменьшаться, и оказалась в 1,2 раза меньше по отношению к предыдущему сроку наблюдения. К концу эксперимента (28 сутки) масса ЩЖ и содержание тиреоидных гормонов в крови нормализовались. Однако, следует отметить, что независимо от нормализации гормонпродуцирующей функции ЩЖ у нестрессированных крыс с гипотиреозом после введения даларгина, масса тела была увеличенной до 28 суток наблюдения, тогда как масса селезенки на протяжении всего эксперимента не изменялась и была в диапазоне нормы (табл. 4). Из этого

следует, что даларгин не оказывает влияния на массу тела и селезенки у нестрессированных гипотиреоидных крыс [67, 68, 84].

Таблица 4 - Концентрация тиреоидных гормонов и кортикостерона в плазме крови у нестрессированных крыс с гипотиреозом получавших и не получавших даларгин ( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группа жив.	Сроки набл. (сут.)	Масса тела (г)	Масса ЩЖ (мг)	$T_3$ нМ/л	$T_4$ нМ/л	Кортикостерон нмоль/л
Инт.		165,8 $\pm$ 6,3	21,7 $\pm$ 4,01	2,5 $\pm$ 0,45	17,5 $\pm$ 1,1	92,88 $\pm$ 2,1
Г	2	214,1 $\pm$ 14,2 <sup>1</sup>	114,5 $\pm$ 8,3 <sup>1</sup>	0,5 $\pm$ 0,01 <sup>1</sup>	2,7 $\pm$ 1,1 <sup>1</sup>	178,5 $\pm$ 15,54 <sup>1</sup>
	7	228,5 $\pm$ 9,8 <sup>1</sup>	61,7 $\pm$ 4,8 <sup>1</sup>	0,8 $\pm$ 0,004 <sup>1</sup>	9,4 $\pm$ 0,4 <sup>1</sup>	396,17 $\pm$ 1,96 <sup>1</sup>
	28	241,2 $\pm$ 19,3	80,0 $\pm$ 14,1	0,97 $\pm$ 0,02 <sup>1</sup>	2,5 $\pm$ 0,5 <sup>1</sup>	196,18 $\pm$ 3,65 <sup>1</sup>
ГД	2	217,7 $\pm$ 11,6	48,3 $\pm$ 5,4 <sup>12</sup>	1,5 $\pm$ 0,8 <sup>12</sup>	11,9 $\pm$ 7,1 <sup>2</sup>	198,7 $\pm$ 5,85 <sup>1</sup>
	7	206,3 $\pm$ 8,5	50,0 $\pm$ 4,5 <sup>1</sup>	-	-	29,09 $\pm$ 0,21 <sup>12</sup>
	28	226,7 $\pm$ 6,2 <sup>1</sup>	23,3 $\pm$ 5,6 <sup>2</sup>	2,6 $\pm$ 0,3 <sup>2</sup>	15,9 $\pm$ 2,2 <sup>2</sup>	-

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> - отличие от крыс с гипотиреозом (Г), при  $p < 0,05$

Г – крысы с гипотиреозом, ГД – крысы с гипотиреозом после инъекций даларгина.

У нестрессированных крыс с гипотиреозом, после введения даларгина на 7-е сутки наблюдения установлено уменьшение концентрации кортикостерона в 6,8 раза ( $p < 0,05$ ) в сравнении с предыдущим сроком наблюдения (рис. 13, табл. 4).

**У нестрессированных крыс с гипотиреозом** после введения даларгина продукты ПОЛ в селезенке еще больше накапливались из-за замедленного вымывания их в плазму крови. При этом в селезенке на 2-е сутки наблюдения выявлено возрастание концентрации ДК в 1,4 раза (рис. 14), тогда как в плазме крови данный показатель был меньше в 1,5 раза ( $p < 0,05$ , рис. 15).

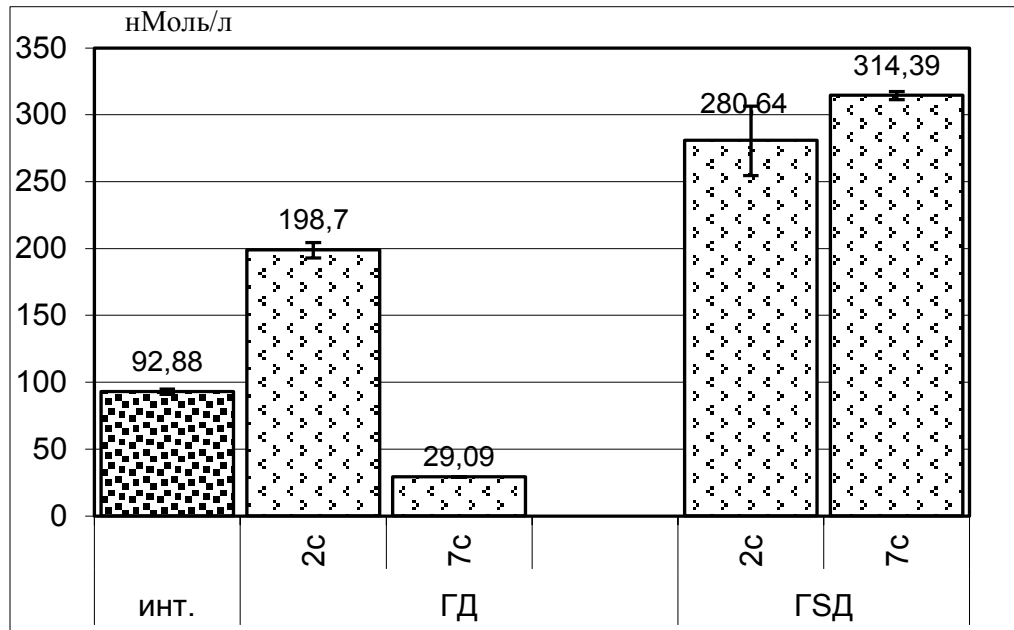


Рисунок 13 – Концентрация кортикостерона (нмоль/л) в плазме крови у нестрессированных (ГД) и стрессированных крыс (ГSD) с гипотиреозом с коррекцией даларгином

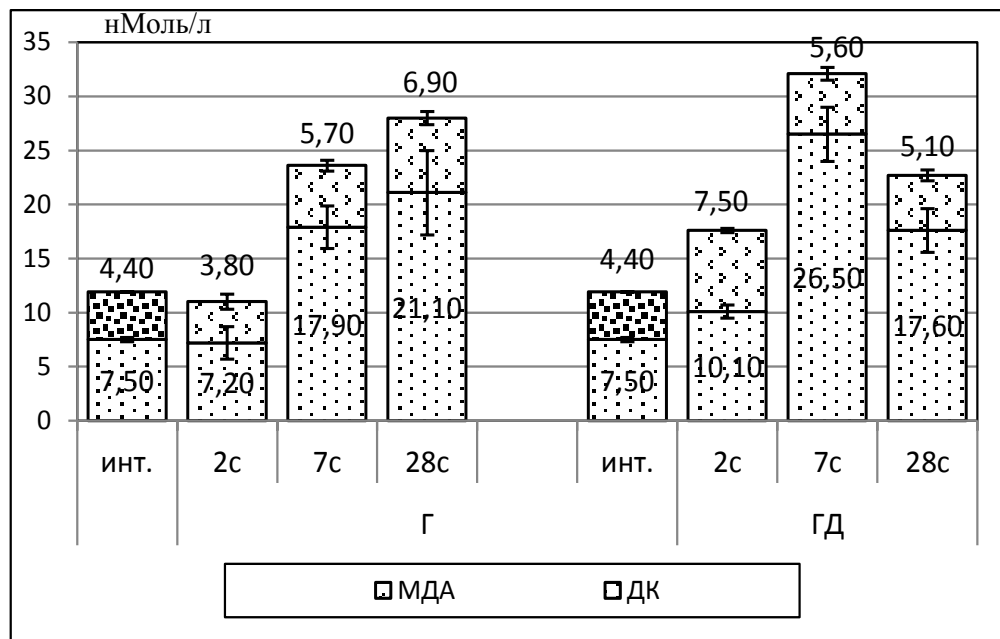


Рисунок 14 - Изменения содержания ДК и МДА (мМ/л) в селезенке у нестрессированных крыс с гипотиреозом

Обозначения: ДК – диеновые конъюгаты, МДА – малоновый диальдегид, Г – гипотиреоидные крысы, не получавшие даларгин, ГД - гипотиреоидные крысы, получавшие даларгин



На 7 сутки эксперимента в селезенке уровень ДК продолжал увеличиваться, что привело к миграции данного показателя из органа в плазму крови. К 28 суткам наблюдения обнаружилась тенденция к снижению уровня ДК в селезенке и плазме крови.

При исследовании показателей малонового диальдегида (МДА) в селезенке на фоне инъекций даларгина на 2-е сутки наблюдения были получены данные, демонстрирующие его возрастание в 2 раза, затем снижение до уровня интактных крыс (рис. 14).

В плазме крови концентрация МДА на 2-е и 7-е сутки наблюдения не отличалась от крыс, без коррекции даларгином и была на уровне интактных крыс, при этом к концу наблюдения (28 сутки) возрастала и оказалась в 1,5 раза больше нормы (рис.15).

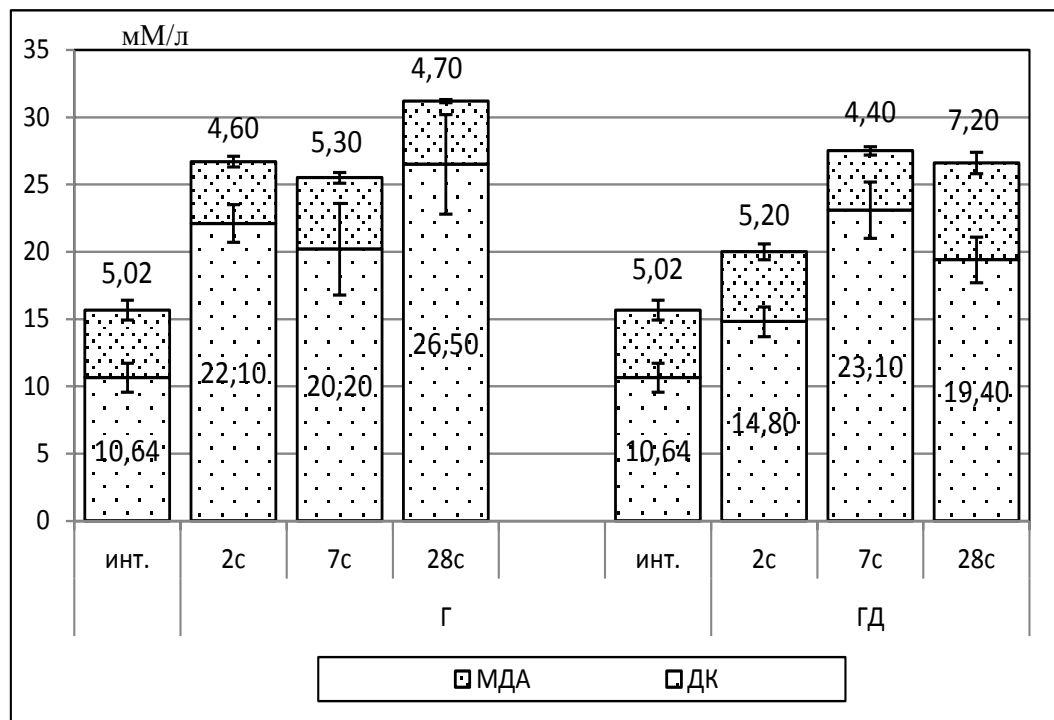
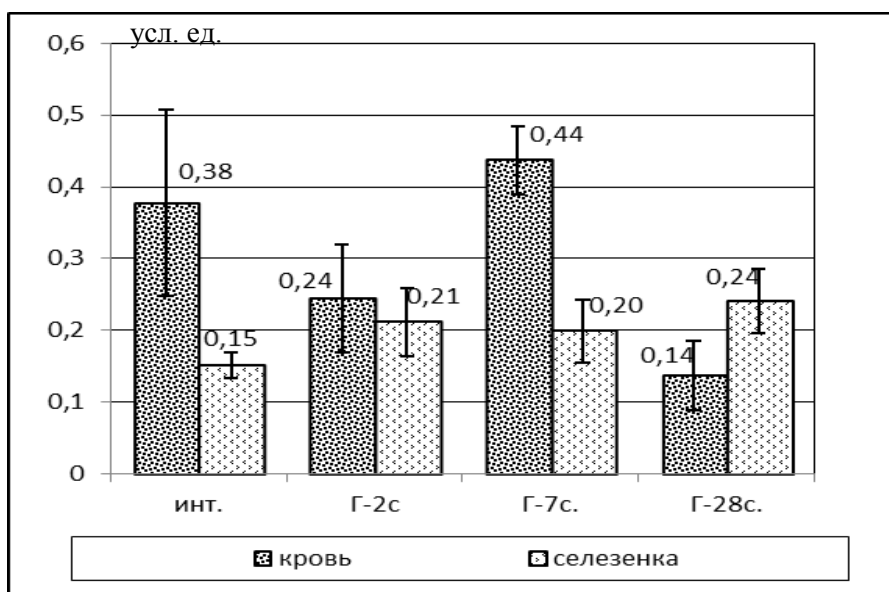
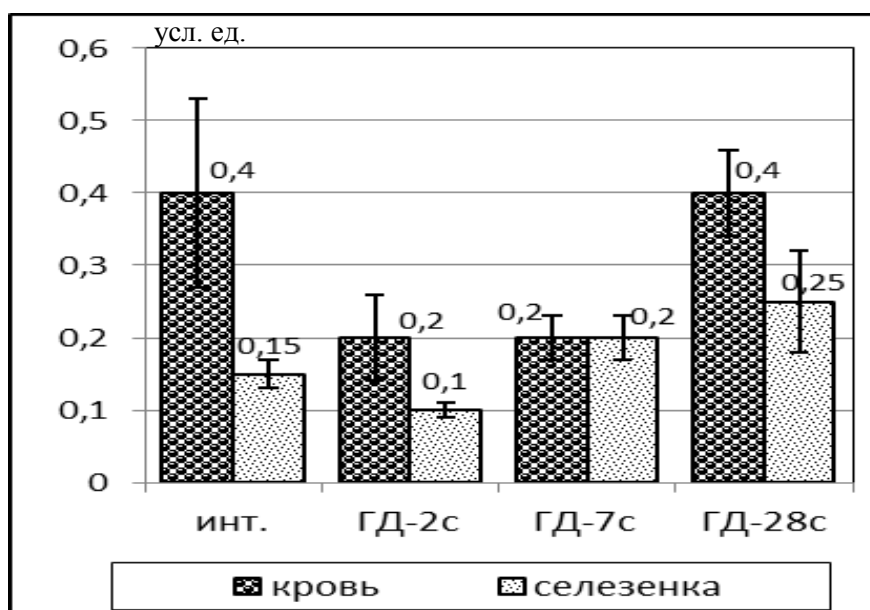


Рисунок 15 - Изменения содержания ДК и МДА (мМ/л) в крови у не-стрессированных крыс с гипотиреозом, без коррекции даларгином (Г) и с коррекцией даларгином (ГД)

Под влиянием даларгина антиокислительная активность (АОА) в селезенке на 2-е сутки наблюдения снизилась в 2 раза, с 7 суток отмечено его повышение до конца эксперимента (28 сутки) и превышение в 1,7 раза нормальное значение ( $p < 0,05$ , рис. 16).



А



Б

Рисунок 16 - Антиокислительная активность (усл. ед.) в крови и в селезенке

Обозначения: А- экспериментальный гипотиреоз (Г); Б- нестрессированные крысы с гипотиреозом получавшие даларгин (ГД).

В плазме крови на 2-е и 7-е сутки наблюдения установлено снижение АОА в 2 раза в условиях введения даларгина, при этом к концу наблюдения на 28 сутки отмечено увеличение данного показателя в 4 раза ( $p < 0,05$ ) до уровня интактных крыс (рис.16).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов введение даларгина существенно лимитирует вымывание продуктов липопероксидации из селезенки в плазму крови, активизирует процесс превращения ДК в МДА и поддерживает антиокислительный потенциал селезенки и крови [67, 68, 69, 86, 196].

**Стрессированным крысам** даларгин вводили в другом режиме, принимая во внимание его стресс-лимитирующий эффект, который наиболее ярко проявлялся при введении даларгина за сутки и непосредственно перед иммобилизационным стресс-воздействием.

При указанном режиме введения даларгина у стрессированных крыс с гипотиреозом в стадию тревоги стресс-реакции масса щитовидной железы уменьшилась в 2,2 раза и больше не изменялась (табл. 5).

У стрессированных гипотиреоидных крыс, получавших даларгин и нестрессированных гипотиреоидных крыс, без инъекций даларгина различий по концентрации  $T_3$  в плазме крови не обнаружено, хотя содержание  $T_4$  свободного к 7 суткам наблюдения увеличилась в 4 раза (рис. 17).

Исходя из полученных данных важно отметить, даларгин не оказывал влияния на продукцию тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессорном воздействии, но стимулировал возрастание концентрации тироксина свободного и уменьшал массу ЩЖ (рис. 17, 18-В).

Таблица 5 - Концентрация тиреоидных гормонов и кортикостерона в плазме крови у стрессированных крыс с гипотиреозом и эутиреозом, получавших и не получавших даларгин ( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группа жив.	Сроки набл. (сут.)	Масса тела (г)	Масса ЩЖ (мг)	$T_3$ нМ/л	$T_4$ нМ/л	Кортикостерон нмоль/л
Инт.		$165,8 \pm 6,3$	$21,7 \pm 4,01$	$2,5 \pm 0,45$	$17,5 \pm 1,1$	$9,88 \pm 2,1$
S	2	$175,2 \pm 6,02$	$20,0 \pm 5,2$	$4,6 \pm 1,2^1$	$28,7 \pm 4,2^{12}$	$395,0 \pm 12,08^{13}$
	7	$167,7 \pm 6,7$	$25,0 \pm 2,2$	$2,3 \pm 0,2$	$20,3 \pm 3,6^2$	$253,63 \pm 19,2^{13}$
GS	2	$215,8 \pm 13,9$	$111,0 \pm 6,9^{12}$	$1,6 \pm 0,23^2$	$5,6 \pm 1,5^{12}$	$246,77 \pm 15,65^{123}$
	7	$233,0 \pm 10,9^2$	$51,7 \pm 4,01^{123}$	$2,9 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,9^{12}$	$131,45 \pm 0,41^{123}$
	28	$208,2 \pm 25,3^2$	$58,3 \pm 3,1^{12}$	$1,1 \pm 0,7$	$9,5 \pm 2,9^1$	$994,36 \pm 25,49^1$
ГСД	2	$228,0 \pm 13,8$	$51,7 \pm 4,8^{123}$	$1,4 \pm 0,2^{12}$	$1,8 \pm 0,3^{123}$	$280,64 \pm 25,97^{12}$
	7	$238,2 \pm 15,7$	$43,3 \pm 4,9^{123}$	$3,2 \pm 0,3$	$14,6 \pm 2,02^{123}$	$314,39 \pm 3,01^{12}$
	14	-	-	-	-	$127,62 \pm 1,6^{12}$

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

S – крысы с эутиреозом, GS – крысы с гипотиреозом, после иммобилизационного стрессорного воздействия, ГСД – стрессированные крысы с гипотиреозом после введения даларгина.

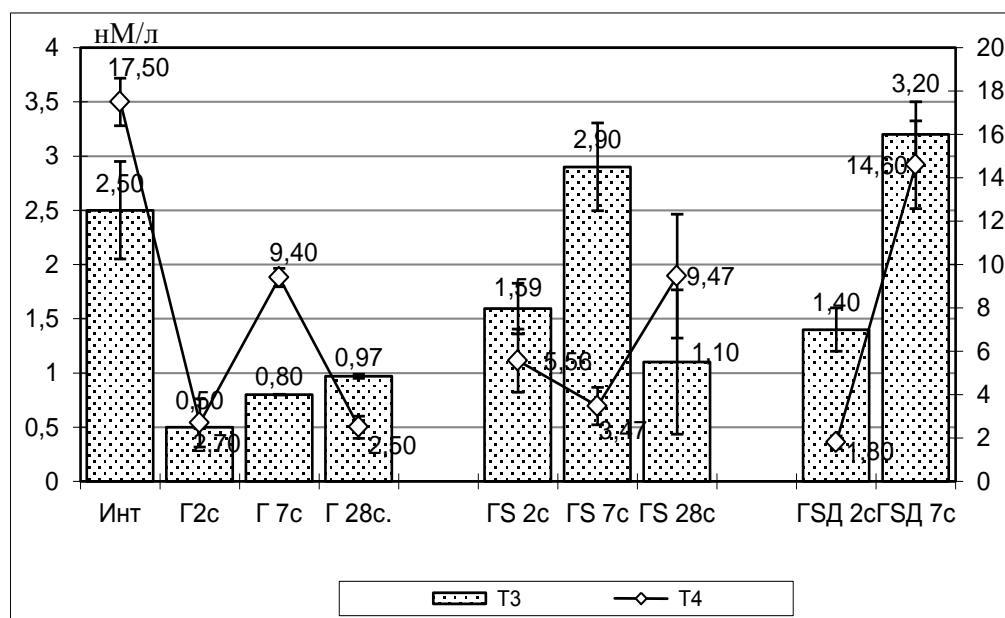
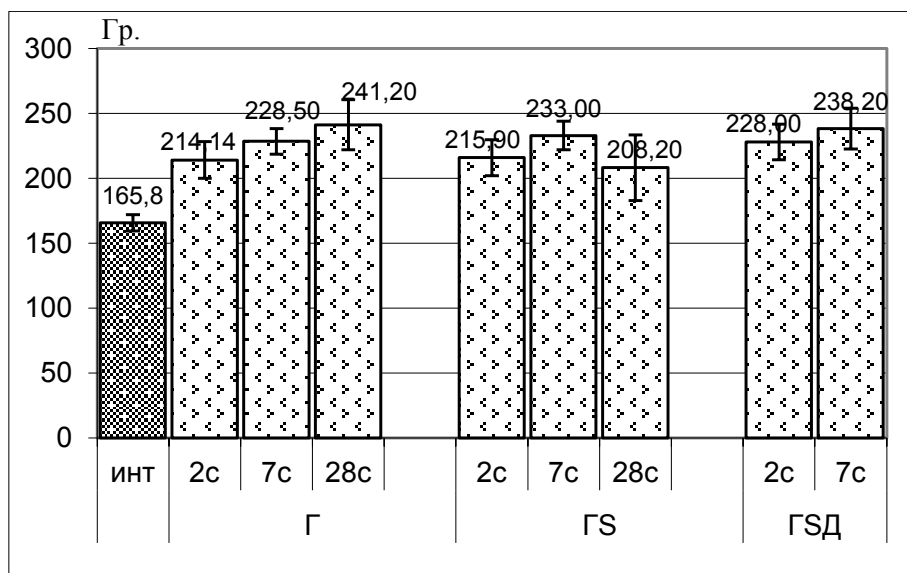


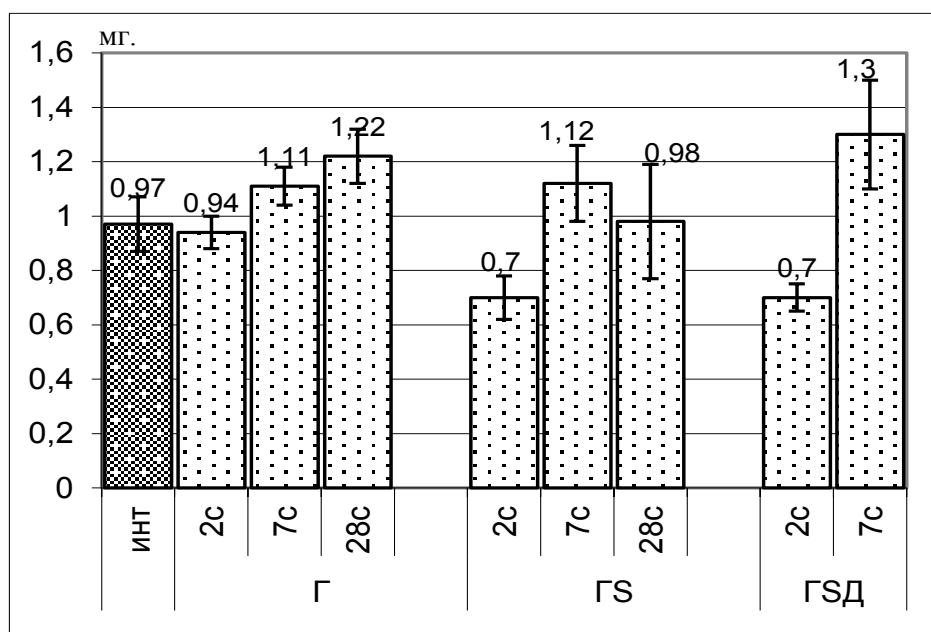
Рисунок 17 - Содержание тиреоидных гормонов (нМ/л) в плазме крови у гипотиреоидных крыс, получавших даларгин

Обозначения: левая шкала -  $T_3$ ; правая шкала -  $T_4$ ; ГСД - крысы с гипотиреозом, получавшие даларгин, Г – крысы с гипотиреозом, GS – стрессированные крысы с гипотиреозом, не получавшие даларгин.

Исходя из полученных данных важно отметить, даларгин не оказывал влияния на продукцию тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессорном воздействии, но стимулировал возрастание концентрации тироксина свободного и уменьшал массу ЩЖ (рис. 17, 18-В).



А



Б

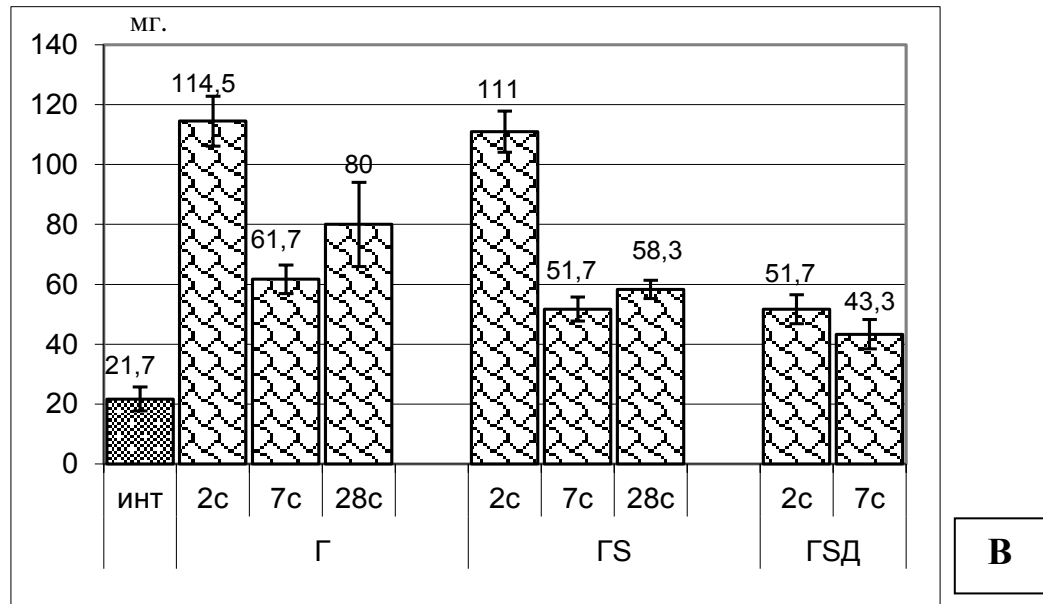


Рисунок 18 - Изменение массы тела животных (А-; г), селезенки (Б-; мг) и щитовидной железы (В-; мг): Г - нестрессированных, ГS - стрессированных и ГSD - крыс с гипотиреозом при введении даларгина

Масса тела и селезенки в условиях введения даларгина стрессированным крысам с гипотиреозом не изменялась в течение всего периода наблюдения (рис. 18), как и у стрессированных крыс, без коррекции даларгином.

Продукты ПОЛ в организме стрессированных крыс с гипотиреозом под действием даларгина существенно уменьшились.

На 2 сутки после иммобилизационного стрессорного воздействия, концентрация ДК в селезенке не изменялась (рис. 19), а в крови уменьшилась в 1,6 раза (рис. 20). На 7 сутки уровень ДК в селезенке и в плазме крови уменьшился в 1.3 – 1.6 раза, но, при этом была больше нормального значения в органе в 3.3 раза, а в плазме крови вдвое ( $p < 0,05$ , рис. 19, 20).

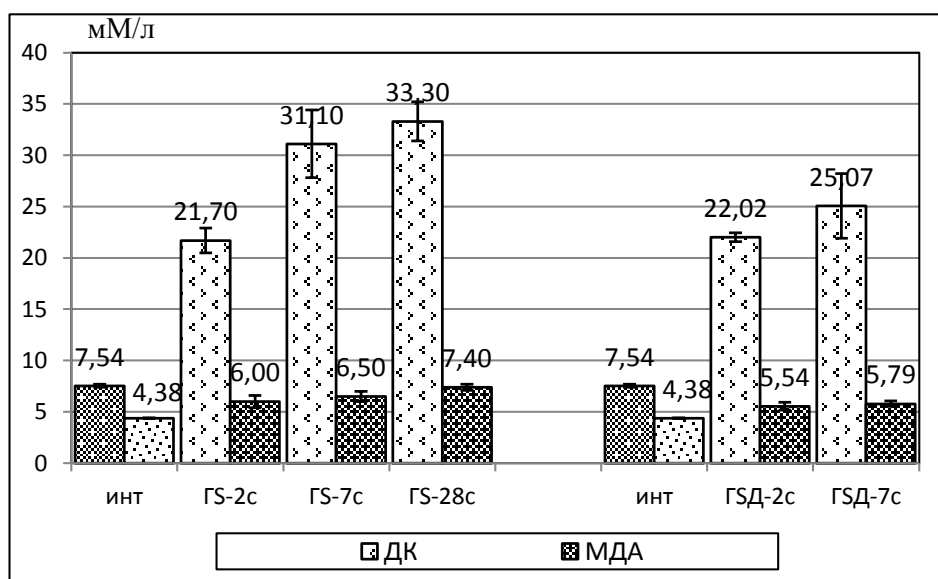


Рисунок 19 - Изменения содержания ДК и МДА (мМ/л) в селезенке  
 Обозначения: ГСД - стрессированные крысы с гипотиреозом получавшие даларгин, GS – стрессированные крысы с гипотиреозом не получавшие даларгин, ДК – диеновые конъюгаты, МДА – малоновый диальдегид

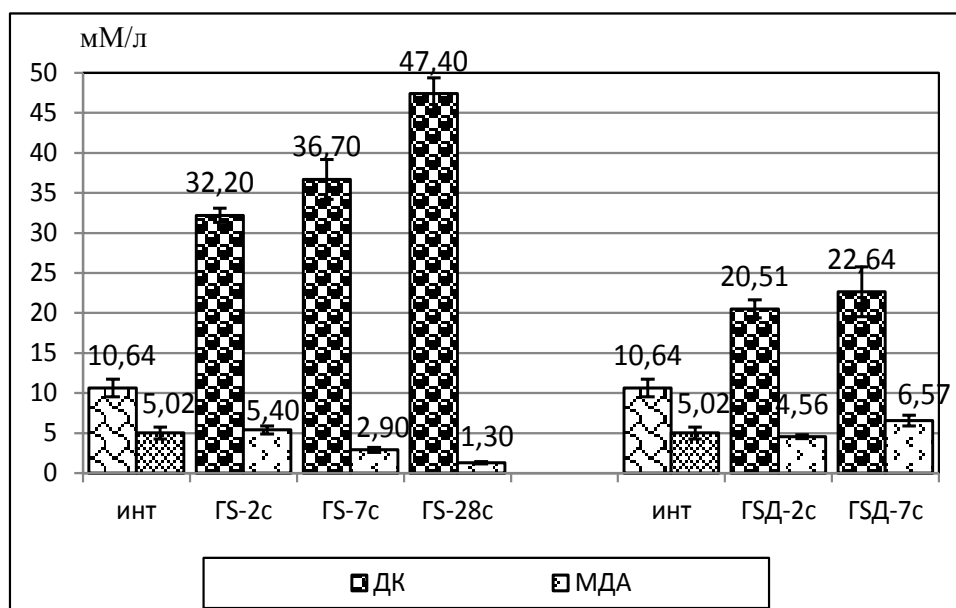


Рисунок 20 - Изменения содержания ДК и МДА (мМ/л) в крови у стрессированных крыс с гипотиреозом не получавших (GS) и получавших даларгин (ГСД)

Обозначения: ГСД - стрессированные крысы с гипотиреозом получавшие даларгин, GS – стрессированные крысы с гипотиреозом не получавшие даларгин, ДК – диеновые конъюгаты, МДА – малоновый диальдегид

В этот же срок наблюдения уровень малонового диальдегида в крови и органе проявил тенденцию к уменьшению, что сопровождалось увеличением уровня МДА в плазме крови в 2,3 раза, которая оказалась в 1,3 раза больше, чем у интактных крыс (рис. 19, 20).

На 2 сутки после иммобилизации под действием даларгина у стрессированных крыс с гипотиреозом антиокислительная активность в плазме крови снизилась в 1,3 раза, в селезенке не изменилась, но к 7 суткам в органе повысилась в 1,7 раза, а в плазме крови АОА осталась без изменений (рис. 21).

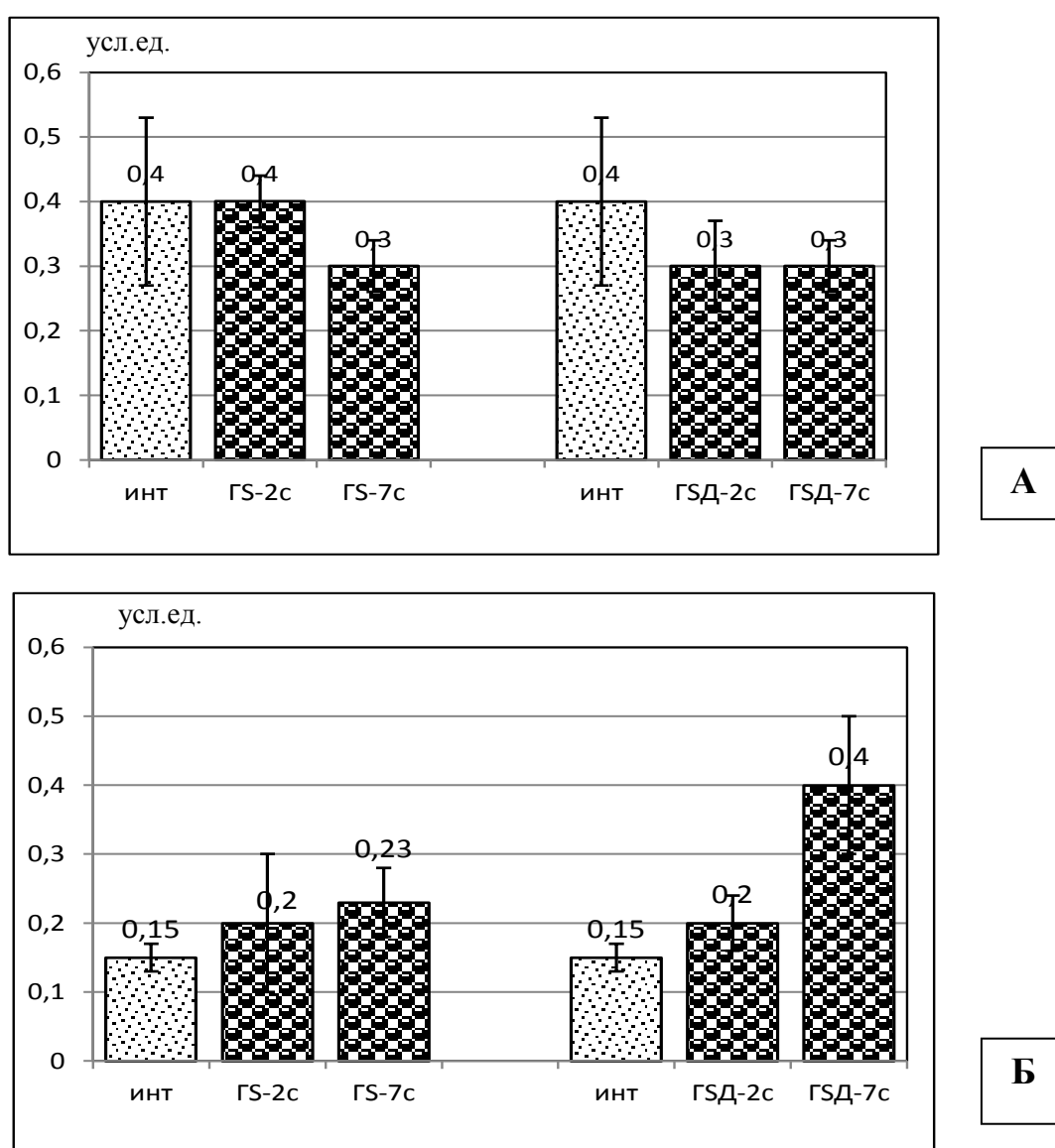


Рисунок 21 - Антиокислительная активность (усл. ед.) в крови (-А) и в селезенке (-Б) у стрессированных крыс с гипотиреозом без коррекции (ГС) и с коррекцией даларгином (ГСД)



Таким образом, установлено, что даларгин введенный в виде инъекций крысам с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стрессорному воздействию уменьшает активность ПОЛ, повышает АОА в селезенке, что привело к еще большему снижению уровня ДК и МДА в селезенке и в плазме крови.

В результате проведенного экспериментального исследования о корригирующем влиянии даларгина установлено:

- даларгин в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов уменьшал массу ШЖ до уровня интактных крыс, увеличивал продукцию тиреоидных гормонов, нормализовал превращение диеновых конъюгатов в малоновый диальдегид при высокой активности ПОЛ в селезенке;

- даларгин у гипотиреоидных крыс, подвергнутых иммобилизационному стрессорному воздействию, не устраняет положительного влияния стресса на продукцию тиреоидных гормонов и снижение массы селезенки, но ускоряет уменьшение массы щитовидной железы, повышает АОА в селезенке и существенно снижает концентрацию продуктов липопероксидации в этом органе.

## 2.2.2 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

### 2.2.2.1 Морфофункциональные изменения эритроидного звена красного костного мозга у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом

#### 2.2.2.1.1 Структурно-функциональные изменения в эритроидном звене, составе эритроцитов крови и красной пульпе селезенки у нестрессированных крыс с гипотиреозом

У нестрессированных гипотиреоидных белых крыс на 2 сутки эксперимента осмотическая резистентность (ОРЭ) уменьшилась в 2 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 22, табл. 6).

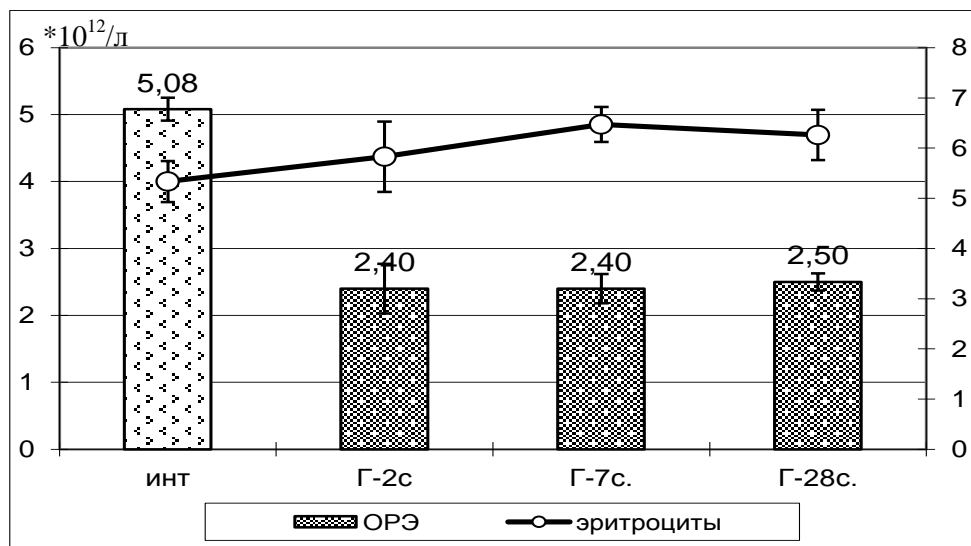


Рисунок 22 - Изменение ОРЭ (\*10<sup>12</sup>/л), в крови под влиянием экспериментального гипотиреоза (Г). Обозначения: левая шкала — эритроциты; правая шкала — осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ)

Таблица 6 - Показатели периферической крови у нестрессированных крыс с гипотиреозом и коррекции даларгином (\*10<sup>12</sup>/л, М±m, n=10 в каждом сроке)

Группа животных	Сроки наблюдения	Показатели					
		Осмотическая резистентность эритроцитов	Эритроциты	Анизоцитоз			Лейкоциты
				Нормоциты (7-8 мкм)	Микроциты (<7 мкм)	Макроциты (>8 мкм)	
Интактные крысы		5,1±0,4	5,3±0,2	3,9±0,005	0,5±0,006	0,93±0,008	11,8±1,01
Г	2 сутки	2,4±0,7 <sup>1,2</sup>	6,3±0,4	4,2±0,9	0,7±0,1 <sup>1</sup>	1,2±0,3	13,1±1,4
	7 сутки	2,4±0,4 <sup>1</sup>	6,5±0,2 <sup>1</sup>	6,02±0,3 <sup>1</sup>	0,09±0,05 <sup>1</sup>	0,3±0,04 <sup>1</sup>	10,6±0,7
	28 сутки	2,5±0,5 <sup>1</sup>	6,3±0,13 <sup>1</sup>	4,5±0,3	1,04±0,1 <sup>1</sup>	0,7±0,2 <sup>1</sup>	11,7±1,8
ГД	2 сутки	0,7±0,25 <sup>2</sup>	5,5±0,2 <sup>2</sup>	4,2±0,2	0,5±0,2	0,5±0,2 <sup>1,2</sup>	8,8±0,1 <sup>2</sup>
	7 сутки	0,2±0,05 <sup>2</sup>	6,4±0,3 <sup>1</sup>	4,0±0,13	0,6±0,1 <sup>1,2</sup>	0,6±0,1 <sup>1,2</sup>	8,6±0,4 <sup>1,2</sup>
	28 сутки	3,6±0,9	6,5±0,5 <sup>1</sup>	3,8±0,3	0,14±0,04 <sup>1,2</sup>	1,2±0,3 <sup>1,2</sup>	9,1±0,9 <sup>1</sup>

Примечания:

<sup>1</sup>- отличие от интактных крыс при p<0,05

<sup>2</sup>– отличие от крыс с гипотиреозом (Г), при p<0,05

Г – крысы с гипотиреозом,

ГД - крысы с гипотиреозом, с коррекцией даларгином.

Учитывая активацию процессов ПОЛ, можно предположить, что снижение ОРЭ связано с дестабилизацией мембран эритроцитов, теряющих вследствие этого свою пластичность, что подтверждается возрастанием в 3,5 раза количества гемосидерина в красной пульпе селезенки, сохраняющей исходную массу в сравнении с интактными крысами ( $p < 0,05$ ; рис. 23, 24).

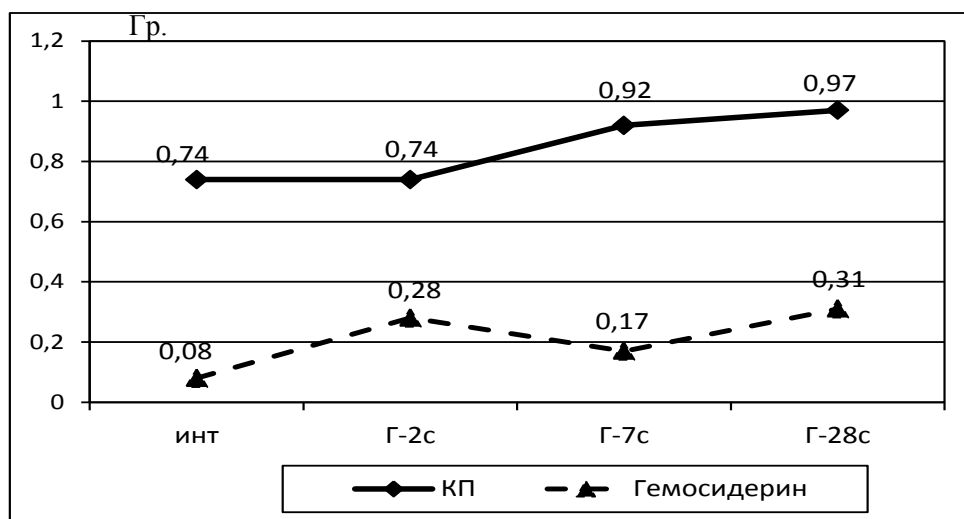


Рисунок 23 - Изменение массы красной пульпы селезенки и гемосидерина в ней (граммы) под влиянием экспериментального гипотиреоза

Обозначение: КП – красная пульпа; Г – экспериментальный гипотиреоз

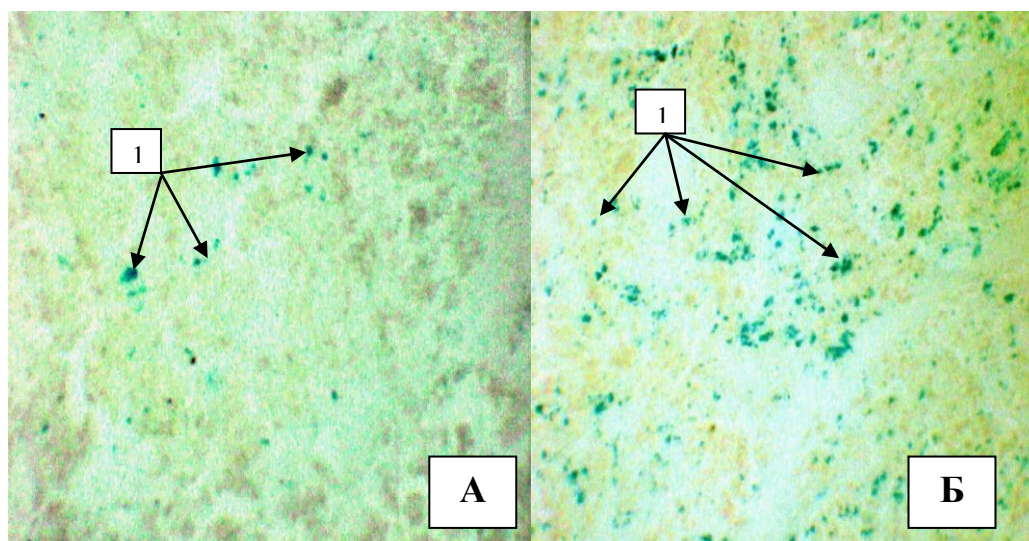
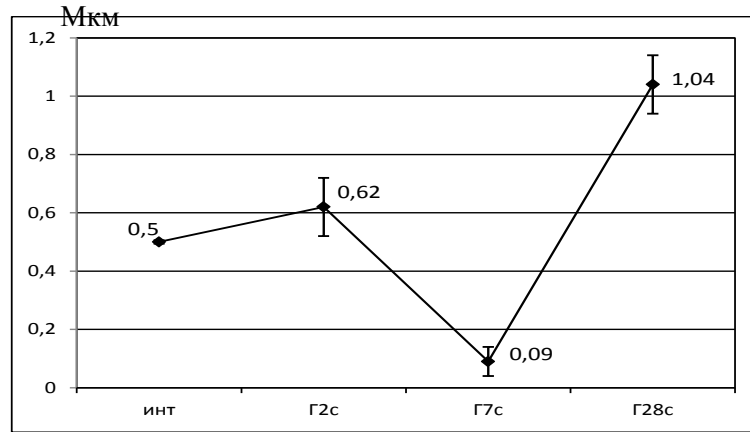
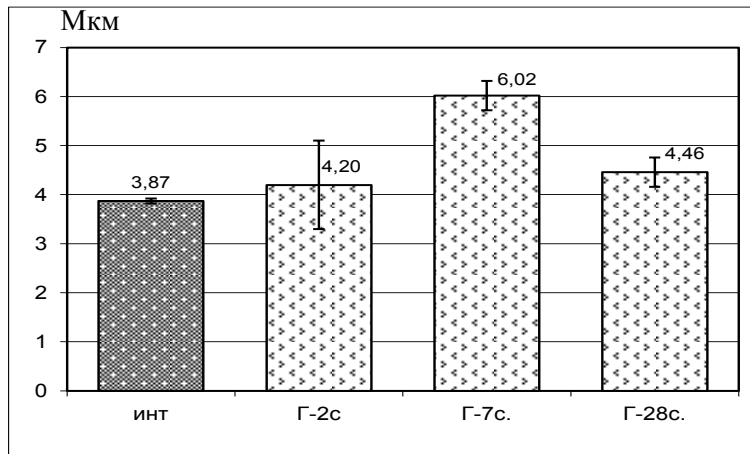


Рисунок 24 – Содержание гемосидерина в красной пульпе селезенки. Обозначения: А - селезенка интактных крыс, Б – селезенка крыс с гипотиреозом, 1-гемосидерин. Выявление гемосидерина по Перлсу, ув. 400. ок.  $\times 10$ , об.  $\times 40$

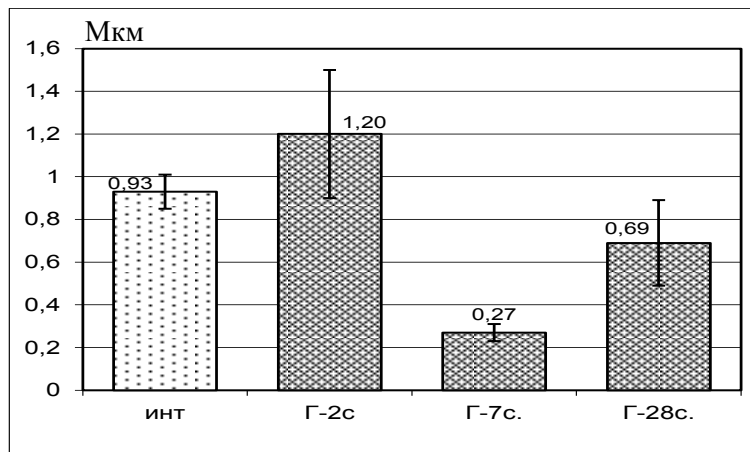
Несмотря на усиленное разрушение эритроцитов в селезенке, численность данных клеток в крови при гипотиреоидном состоянии проявляло тенденцию к увеличению, в основном за счет увеличения количества макроцитов (рис. 25-В).



А



Б



В

Рисунок 25 - Изменение количества эритроцитов в периферической крови (d, мкм) в условиях экспериментального гипотиреоза

Обозначения: А – микроэритроциты; Б – нормоэритроциты; В – макроэритроциты, Г – гипотиреоз.

Из этого следует, что продукты разрушения эритроцитов, вероятно, активируют эритропоэз.

Анализ мазков ККМ показал, что у нестрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом на 2 сутки количество клеток эритроидного ростка возросло в 1,4 раза, по отношению к норме, и составило 58,2 % от общего количества клеток ККМ ( $p < 0,05$ ; рис. 26). При этом существенно увеличилась численность зрелых эритроцитов (в норме –  $419,7 \pm 41,79$  из 1000 клеток гемопоэза, при гипотиреоидном состоянии –  $582,5 \pm 21,44$ , рис. 26, 27).

К 7 суткам наблюдения костномозговой резерв уменьшается, а к 28 суткам истощается, это влияет на увеличение количества микроэритроцитоза в периферической крови. Количество проэритробластов, полихроматофильных и оксифильных нормобластов было меньше в 1,4-1,9 и в 3 раза ( $p < 0,05$ ), в сравнении с интактными крысами (рис. 26).

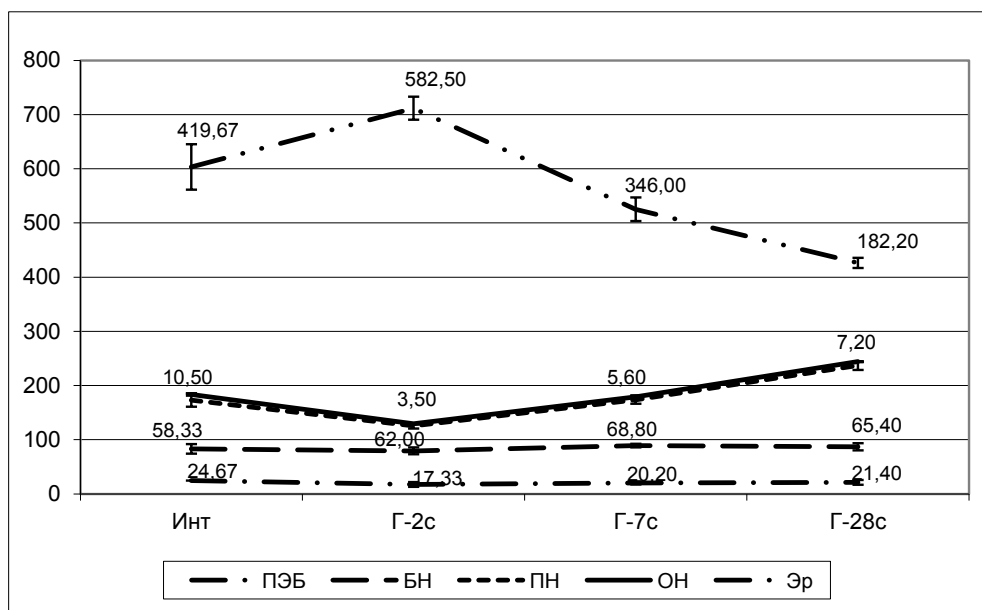


Рисунок 26 - Количество клеток эритроидного ростка в красном костном мозге у нестрессированных гипотиреоидных крыс на 1000 клеток

Обозначения: ПЭБ – проэритробласты, БН – базофильные нормобласты, ПН – полихроматофильные нормобласты, ОН – оксифильные нормобласты, Эр- зрелые эритроциты, ККМ –красный костный мозг, Г - экспериментальный гипотиреоз

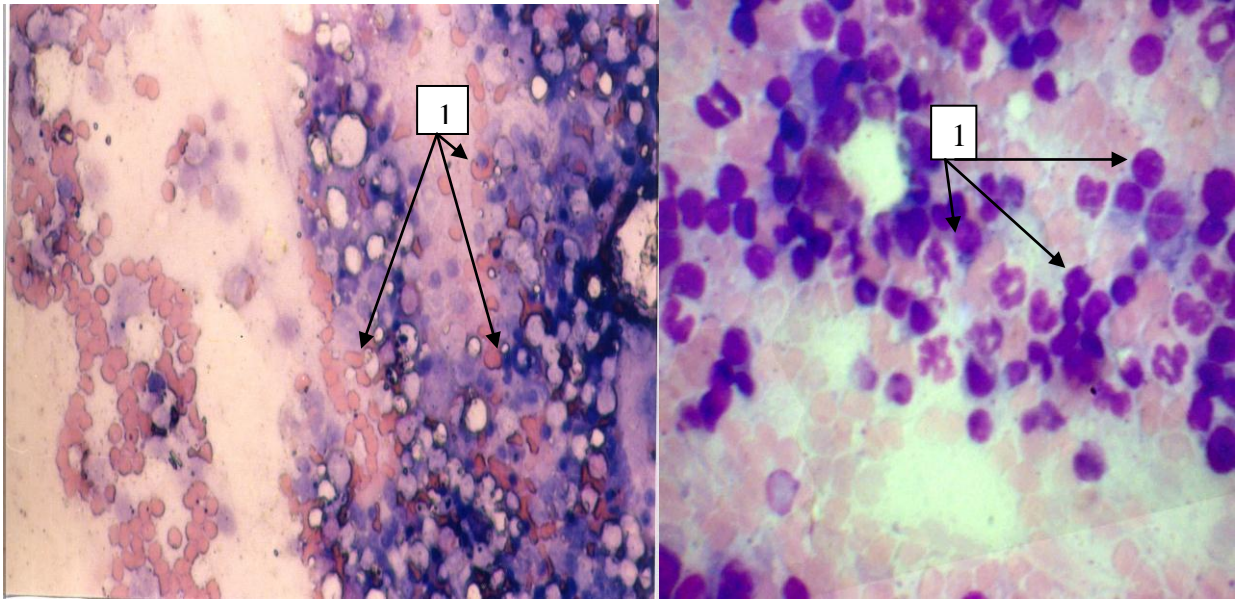


Рисунок 27 – Костномозговой резерв зрелых эритроцитов у гипотиреоидных крыс. Обозначения: А – мазок красного костного мозга intactных крыс; Б – мазок красного костного мозга крыс с гипотиреозом; 1 – эритроциты. Окраска мазков по Паппенгейму, ув. 900 ок.  $\times 10$ , об.  $\times 90$

При вычислении индексных показателей оказалось, что пролиферация бластных форм была в диапазоне нормы, а созревание эритроцитов ускорилось в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 28).

В сумме полученные данные - увеличение скорости созревания эритроцитов, снижение количества не только оксифильных, но и полихроматофильных нормобластов на фоне нарастания количества зрелых эритроцитов, а также обнаруженная тенденция к развитию макроцитоза в крови дают основание предположить, что активации эритропоэза происходит также и по гетеробластическому пути.

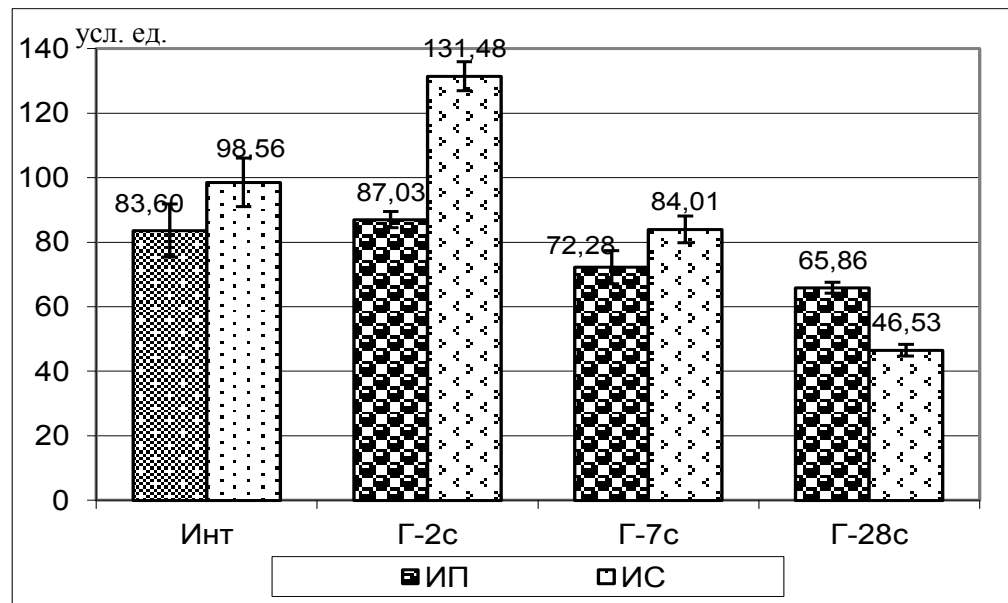


Рисунок 28 – Индексы пролиферации (ИП, усл. ед) и созревания (ИС, усл. ед) клеток эритроидного роста у гипотиреоидных крыс (Г).

Полученные данные свидетельствуют, что экспериментальный гипотиреоз является причиной разрушения и потери пластичности мембран эритроцитов, способствует усиленному разрушению числа этих клеток, но, несмотря на это, активирует созревание численности эритроцитов в ККМ, в том числе, по гетеробластическому пути и полностью восстанавливает их количество в крови.

На 7 сутки в ККМ число клеток эритроидного роста снизилось в 1,7 раза (до 34,6% от общего числа клеток, рис. 26), преимущество, из-за снижения количества депонированных эритроцитов (на 34%), что привело к уменьшению в 1,6 раза (до уровня интактных крыс) скорости их созревания, хотя скорость пролиферации не выходила за пределы нормы (рис. 28). Это сопровождалось нормализацией численности всех видов нормобластов.

Анализируя полученные данные можно считать, что к 7 суткам наблюдения распад эритроцитов в селезенке снизился, эритропоэз в костном мозге нормализовался, а освобождение депонированных эритроцитов способствовало эритроцитозу в периферической крови. К 28 суткам ОРЭ была по-



прежнему низкой (рис. 22), в крови сохраняется эритроцитоз, при этом количество нормоцитов существенно уменьшалось, количество макроцитов нормализовалось, а количество микроцитов нарастало (рис. 25).

В селезенке масса КП оставалась увеличенной, масса гемосидерина вновь возрастала и превышала норму в 3,9 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 23; рис. 29). Полученные данные свидетельствуют о возобновлении разрушения эритроцитов.

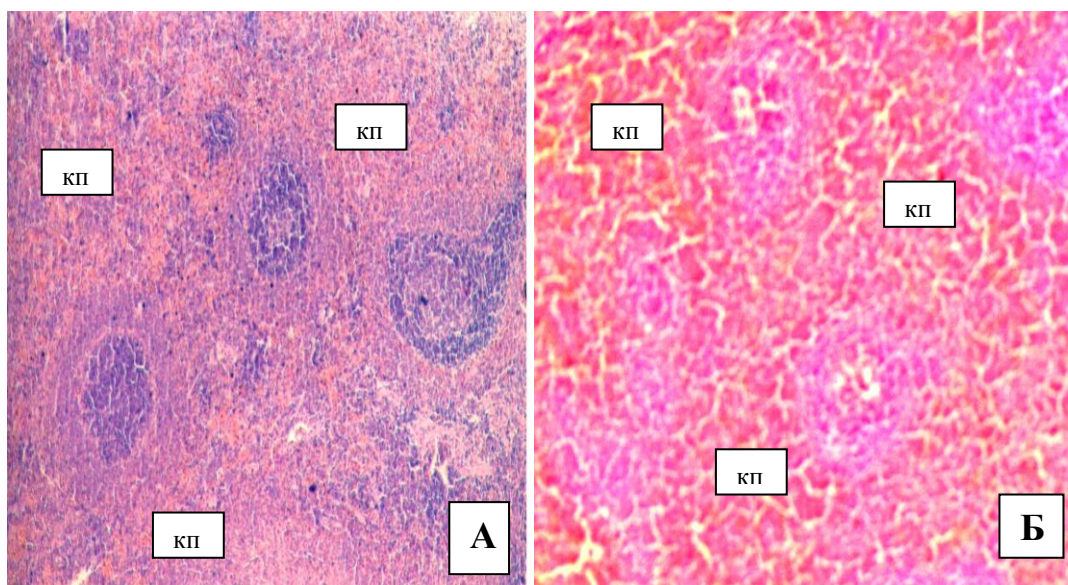


Рисунок 29 – Красная пульпа селезенки у крыс с гипотиреозом

Обозначения: А – селезенка intactных крыс, Б – селезенка крыс с гипотиреозом. КП – красная пульпа. Окраска мазков по Паппенгейму, ув. 900 ок.  $\times 10$ , об.  $\times 90$ .

В ККМ количество клеток эритроидного роска существенно уменьшилось (до 18,2% от общей численности клеток костного мозга, рис. 26) за счет торможения пролиферации и дифференцировки бластных форм (индекс пролиферации снижался в 1,29 раза, а индекс созревания снизился вдвое ( $p < 0,05$ ; рис. 28). В итоге происходит опустошение костномозгового депо эритроцитов, которое было в 1,9 раза меньше, по отношению к норме ( $p < 0,05$ ; рис. 26).

Учитывая эти данные, нельзя считать, что на 7 сутки наблюдалась нормализация эритроидного ростка. Однако, зарегистрированная относительная нормализация изучаемых показателей в данном случае отражает постепенное снижение компенсаторных и резервных возможностей ККМ под влиянием экспериментального гипотиреоза.

Полученные данные свидетельствуют о значительном нарушении состояния эритроидного ростка под влиянием экспериментального гипотиреоза, и выражаются в долговременном снижении ОРЭ, разрушении мембран эритроцитов и ускорении их распада, что вызывает компенсаторную стимуляцию эритропоэза с подключением гетеробластического пути. Эта реакция проявляется макроцитозом в периферической крови, что может восполнить количество эритроцитов в периферической крови и даже увеличить костномозговое депо эритроцитов.

#### **2.2.2.1.2 Влияние иммобилизационного стресса на эритроидное звено красного костного мозга и состояние красной пульпы селезенки у нестрессированных гипотиреоидных крыс**

*У крыс с эутиреоидным статусом* иммобилизационный стресс вызывал резкое снижение ОРЭ (более чем в 2 раза  $p < 0,05$ ) во все сроки наблюдения (рис. 30, табл. 7), но, несмотря на это, абсолютное количество эритроцитов в периферической крови лишь незначительно колебалось в пределах нормы.

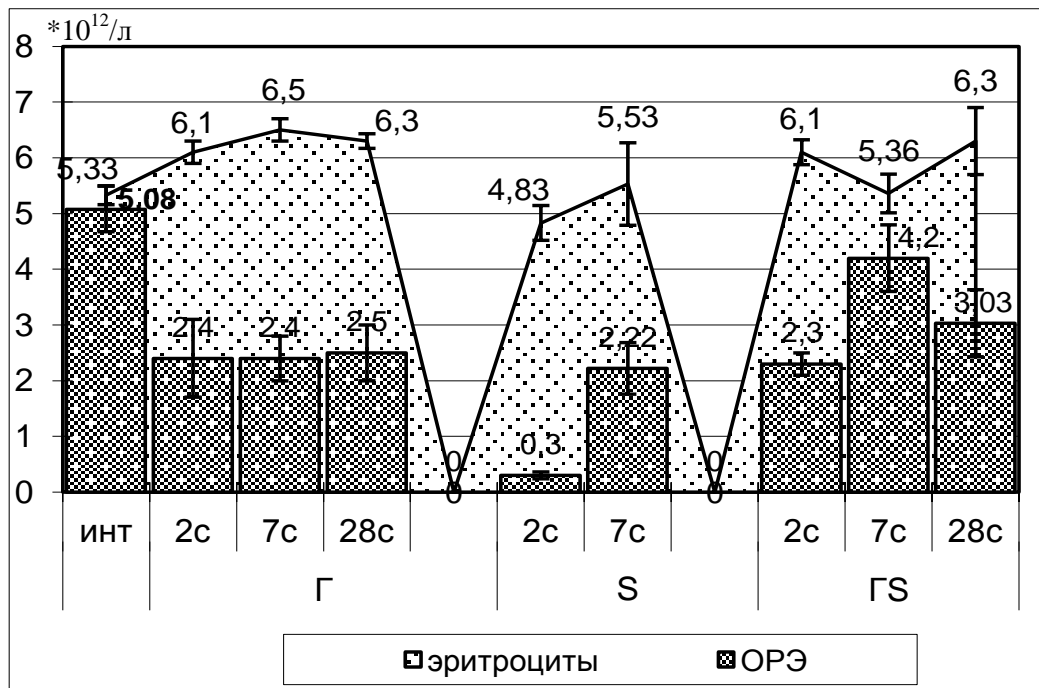
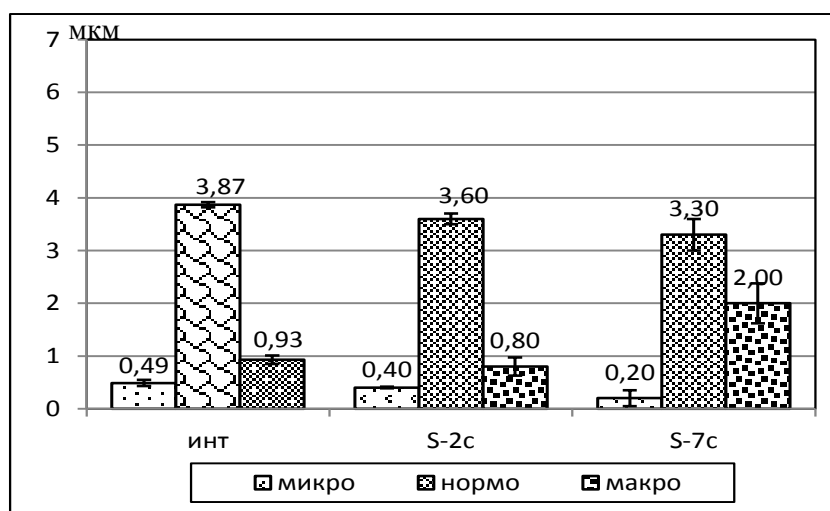


Рисунок 30 - Изменение ОРЭ и число эритроцитов (\*10<sup>12</sup>/л) в крови у крыс с гипотиреозом и стрессированных крыс с гипотиреозом и с эутиреозом

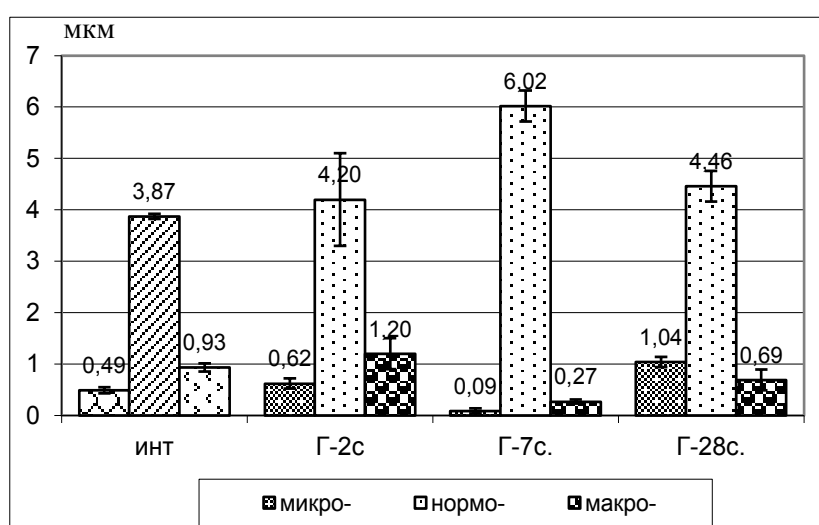
Обозначения: ОРЭ - осмотическая резистентность эритроцитов, Г – нестрессированные крысы с гипотиреозом, GS – стрессированные крысы с гипотиреозом, S – крысы с эутиреоидным статусом

*У гипотиреоидных крыс после иммобилизации* эти эффекты стресса не проявлялись: на 2 сутки после иммобилизации количество эритроцитов и ОРЭ остались на том же уровне, как у нестрессированных крыс с гипотиреозом, а к 7 суткам наблюдалось увеличение ОРЭ.

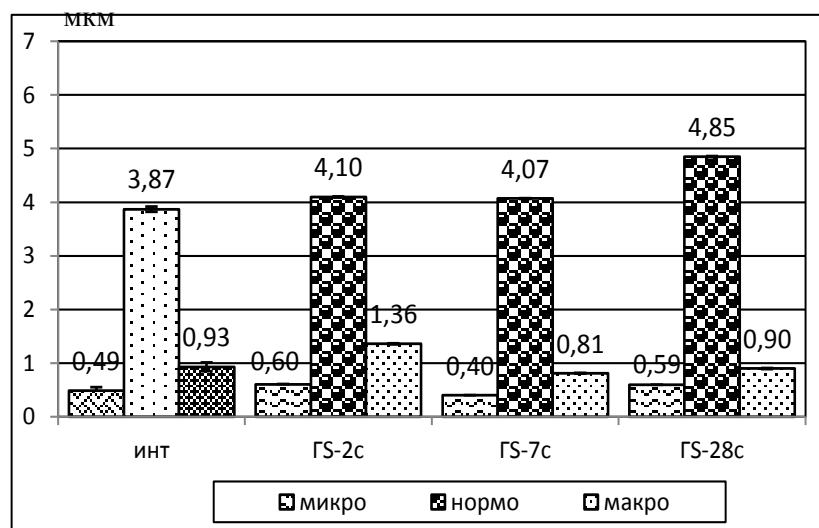
В составе эритроцитов в крови у *стрессированных крыс с эутиреоидным статусом* на 2 сутки эксперимента не обнаружено отклонений от нормы, но на 7 сутки после окончания иммобилизации в крови развивался макроцитоз (рис. 31-А), указывающий на стимуляцию гетеробластического эритропоэза. Это вероятно, следует расценивать как компенсаторную реакцию на резкое снижение ОРЭ и повышенное разрушение эритроцитов в селезенке, которая вызвана потребностью организма в восполнении разрушенных эритроцитов.



А



Б



В

Рисунок 31 - Численность микро-, нормо- и макро-эритроцитов в периферической крови (d, мкм) у крыс с эутиреозом (S; рис.-А), нестрессированных (Г; рис.-Б) и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (ГС; рис.-В)

Очевидно, эта реакция и обеспечивает поддержание числа эритроцитов в пределах нормы в условиях стресса у крыс с эутиреоидным статусом.

**У крыс с гипотиреозом стресс** на 2 сутки незначительно усугублял уже имеющийся макроцитоз, но к 7 суткам размеры эритроцитов и их количество нормализовались (рис. 31-Б). К 28 суткам наблюдения анизоцитоз не развивался, хотя ОРЭ вновь снижалась, а количество эритроцитов в крови увеличивалось в 1,2 раза (рис. 30). Из этих данных следует, что у крыс с гипотиреозом стресс не усугублял изменение состава эритроцитов крови и даже способствовал меньшему снижению ОРЭ, но в отдаленные сроки (через 28 суток) позитивные эффекты стресса уменьшались.

**У крыс с эутиреозом стрессорное воздействие** вызвало через 2 суток усиленное разрушение эритроцитов в красной пульпе (КП) селезенки (количество в ней гемосидерина увеличилось в 2,6 раза в сравнении с нормой,  $p < 0,05$ ; рис. 32, табл. 7), тогда как у стрессированных крыс с гипотиреозом этот эффект стресса отсутствовал: количество гемосидерина в селезенке оставалось на нормальном уровне, а масса КП даже уменьшилась в 1,4 раза в отличие от нормы ( $p < 0,05$ ; рис. 32, табл. 8).

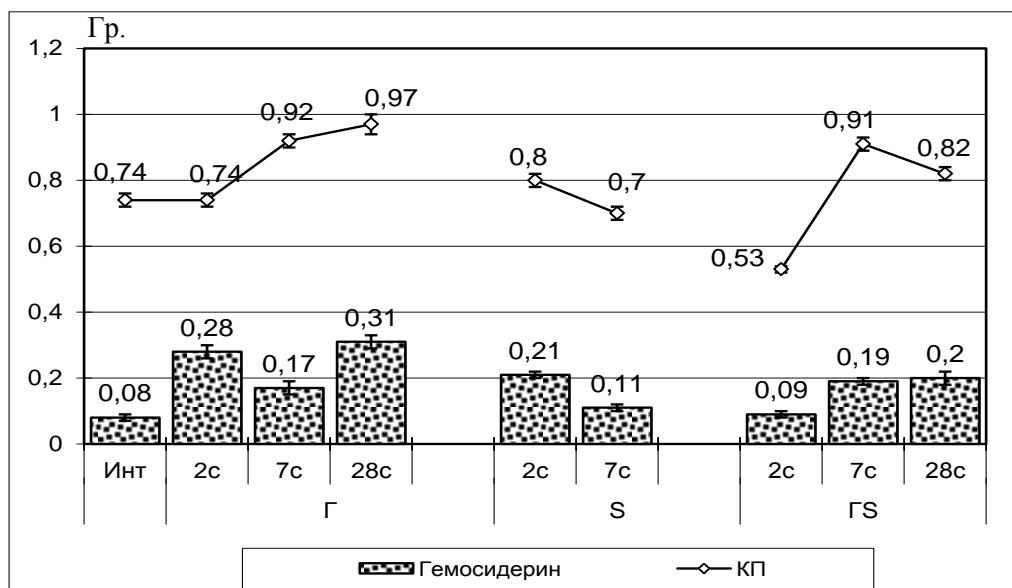


Рисунок 31 - Изменение массы (в граммах) красной пульпы селезенки и гемосидерина в ней у гипотиреоидных крыс (Г) и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (ГС) и с эутиреозом (S)

Таблица 7 - Показатели периферической крови у стрессированных гипотиреоидных крыс и крыс с эутиреозом и коррекции даларгином  
(\*10<sup>12</sup>/л, М±m, n=10 в каждом сроке)

Группа животных	Сроки наблюдения	Показатели					
		Осмотическая резистентность эритроцитов	Эритроциты	Анизоцитоз			Лейкоциты
				Нормоциты (7-8 мкм)	Микроциты (<7 мкм)	Макроциты (>8 мкм)	
Интактные	-	5,1±0,4	5,3±0,2	3,9±0,005	0,5±0,006	0,93±0,008	11,8±1,01
S	2 сутки	0,3±0,6 <sup>1,3</sup>	4,8±0,3	3,6±0,1	0,4±0,2	0,8±0,2	23,8±0,7 <sup>1,3</sup>
	7 сутки	2,2±0,5 <sup>1</sup>	5,5±0,7	3,3±0,3	0,2±0,2 <sup>1</sup>	2,0±0,4 <sup>1</sup>	25,7±0,5 <sup>1,3</sup>
ГС	2 сутки	2,3±0,2 <sup>1,2,3</sup>	6,0±0,2 <sup>1,2,3</sup>	4,1±0,01 <sup>3</sup>	0,6±0,006 <sup>2,3</sup>	1,4±0,01 <sup>1,2,3</sup>	11,5±0,7 <sup>2</sup>
	7 сутки	4,2±0,6 <sup>2,3</sup>	5,4±0,3	4,1±0,06 <sup>3</sup>	0,4±0,003 <sup>2,3</sup>	0,9±0,007 <sup>3</sup>	8,2±1,2 <sup>1,2,3</sup>
	28 сутки	3,03±0,6 <sup>1</sup>	6,3±0,6 <sup>1</sup>	4,8±0,009	0,59±0,007	0,9±0,01 <sup>2</sup>	14,2±3,8
ГСД	2 сутки	2,7±0,5 <sup>2</sup>	4,5±0,3	3,4±0,005	0,7±0,02 <sup>2</sup>	0,4±0,005 <sup>1,2</sup>	12,6±0,8 <sup>2</sup>
	7 сутки	2,2±0,7 <sup>1</sup>	5,9±0,4	4,6±0,007	0,5±0,006 <sup>2</sup>	0,8±0,01 <sup>2</sup>	14,4±1,3 <sup>2</sup>

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при p<0,05

<sup>2</sup> - отличие от крыс с эутиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию (S), при p<0,05

<sup>3</sup> - отличие от стрессированных крыс с гипотиреозом с введением даларгина (ГСД), при p<0,05

ГС – стрессированные крысы с гипотиреозом.

Однако, на 7 сутки после иммобилизации у крыс с эутиреоидным статусом усиленное разрушение эритроцитов в селезенке прекратилось (количество гемосидерина увеличивалось в 1,4 раза в отличие от нормы ( $p<0,05$ ), при этом у крыс с гипотиреозом также возросло количество гемосидерина более чем в 2 раза (по отношению к предыдущему сроку ( $p<0,05$ ), что привело к увеличению в 1,7 раза массы КП селезенки.

Через 28 суток в условиях гипотиреоза и стресса интенсивность разрушения эритроцитов не изменялась, масса гемосидерина оставалась на том же уровне, как на 7-е сутки, и превышала в 2,5 раза ( $p<0,05$ ; рис. 32, табл. 7) уровень у интактных крыс.

Таким образом, гипотиреоз задерживал индуцированное стрессом увеличение разрушения эритроцитов в селезенке.

Таблица 8 – Показатели красной пульпы селезенки у стрессированных крыс с гипотиреозом и эутиреозом, получавших и не получавших даларгин ( $M\pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группа животных	Сроки наблюдения (сутки)	Масса селезенки (мг)	Масса красной пульпы (граммы)	Масса гемосидерина (граммы)
Инт.		$0,97\pm 0,11$	$0,74\pm 0,02$	$0,08\pm 0,01$
S	2	$0,92\pm 0,05$	$0,8\pm 0,02$	$0,21\pm 0,01^1$
	7	$0,85\pm 0,09$	$0,7\pm 0,02$	$0,11\pm 0,01$
GS	2	$0,67\pm 0,08^2$	$0,53\pm 0,01^{1,2,3}$	$0,09\pm 0,01^3$
	7	$1,12\pm 0,14$	$0,91\pm 0,02^{1,2}$	$0,19\pm 0,01^{1,3}$
	28	$0,98\pm 0,21$	$0,82\pm 0,02^1$	$0,2\pm 0,02^1$
ГСД	2	$0,73\pm 0,05^2$	$0,61\pm 0,01^{1,2}$	$0,12\pm 0,01^{1,2}$
	7	$1,3\pm 0,16^2$	$1,0\pm 0,03^{1,2}$	$0,06\pm 0,03$

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p<0,05$

<sup>2</sup> - отличие от крыс с эутиреозом (S), при  $p<0,05$

<sup>3</sup> - отличие от стрессированных крыс с гипотиреозом, получавшие даларгин (ГСД), при  $p<0,05$ ; GS – крысы с гипотиреозом, подвергнутые иммобилизационному стрессорному воздействию.

Изучение эритроидного ростка в ККМ подтвердило эти выводы. У крыс с эутиреоидным статусом на 2 сутки после иммобилизации эритроидный ряд уменьшился в 1,3 раза по численности клеток (по сравнению с нормой) за счет уменьшения числа полихроматофильных нормобластов и зрелых эритроцитов (рис. 33).

При этом в 1,2 раза снизилась пролиферация и созревание клеток эритропоэза (рис. 34). Следовательно, восполнение количества эритроцитов в крови в этот срок происходит за счет их освобождения из костномозгового депо и, частично, за счет их образования из полихроматофильных нормобластов.

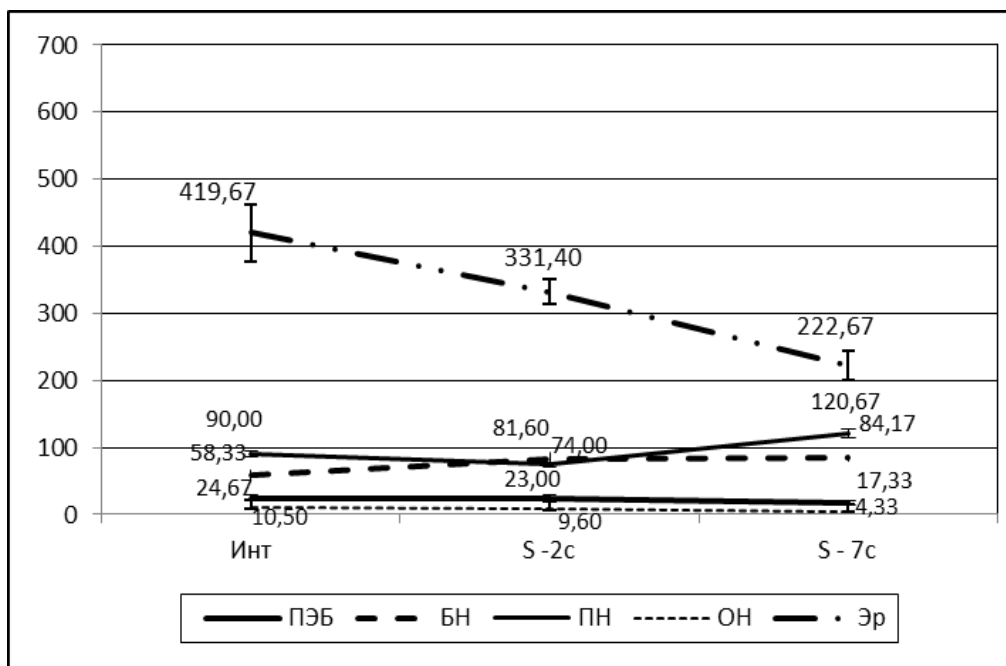


Рисунок 33 - Количество клеток эритроидного ростка в красном костном мозге у крыс с эутиреозом (S) на 1000 клеток

Обозначения: ПЭБ – проэритробласты, БН – базофильные нормобласты, ПН – полихроматофильные нормобласты, ОН – оксифильные нормобласты, Эр- зрелые эритроциты



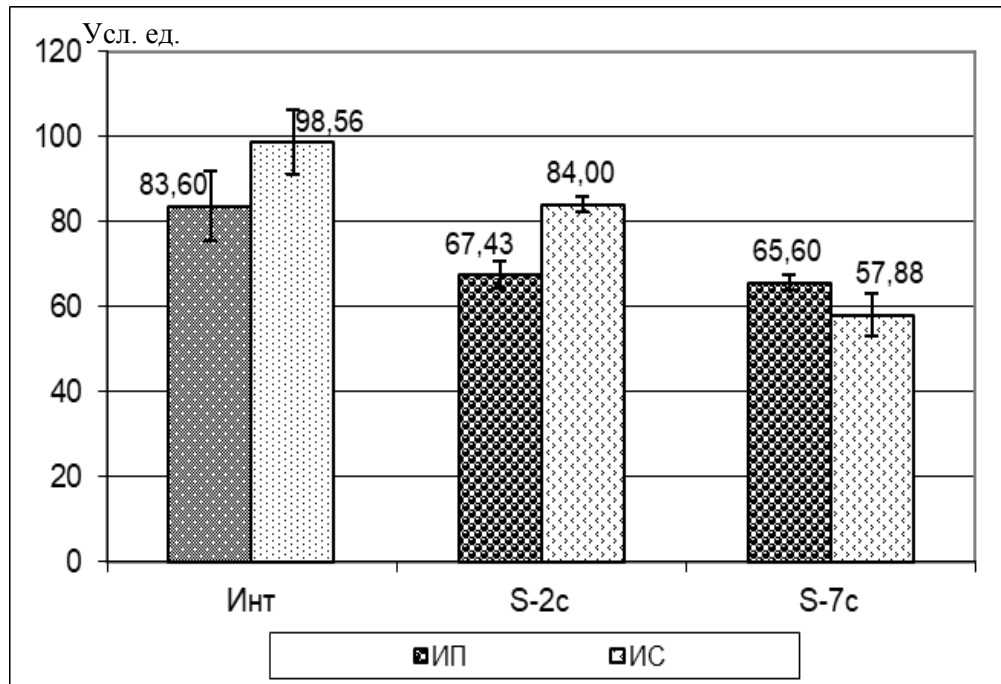


Рисунок 34 - Пролиферация (ИП, усл. ед) и созревание (ИС, усл. ед) клеток эритроидного ростка у крыс с эутиреозом (S)

На 7 сутки количество нормобластов увеличилось (кроме оксифильных), но резерв зрелых эритроцитов еще больше уменьшился, по-видимому, как за счет снижения пролиферации и дифференцировки, так и за счет освобождения депонированных клеток (в том числе, и образованных ранее макроэритроцитов).

**У крыс с гипотиреозом** на 2 сутки после окончания иммобилизации в ККМ снижалось количество всех нормобластов ( $p < 0,05$ , рис. 35) и увеличивалась в 1,2 раза скорость созревания (ИС,  $p < 0,05$ ; рис. 36), что свидетельствует о гетеробластическом пути эритропоэза и подтверждается высоким количеством макро-эритроцитов в крови. Следовательно, при гипотиреозе стресс стимулирует гетеробластический эритропоэз, в результате чего количество зрелых эритроцитов в ККМ увеличивалось в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 35) в сравнении с интактными крысами.

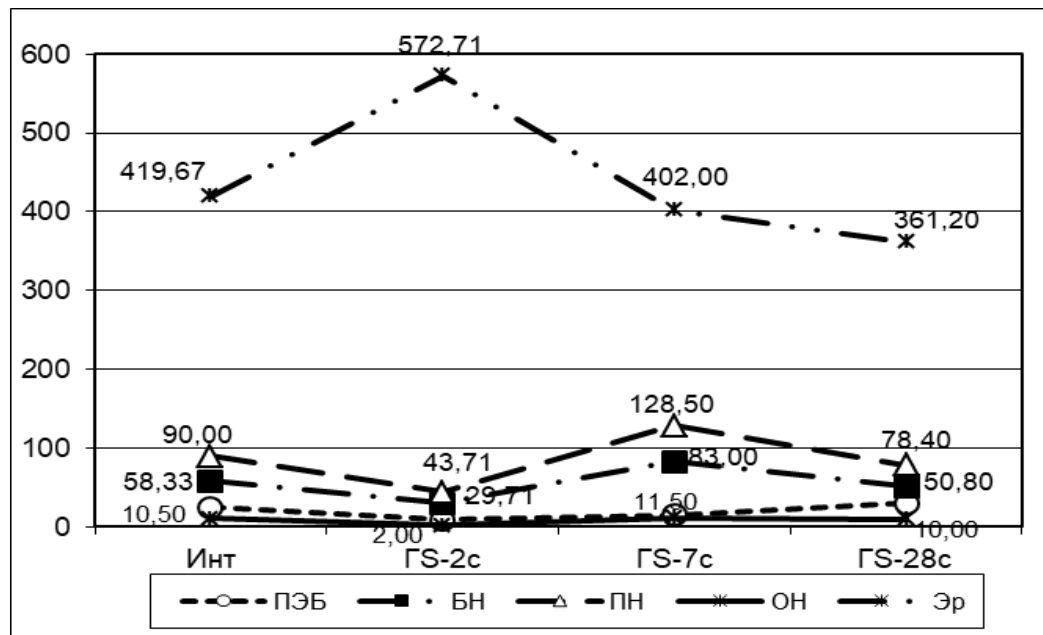


Рисунок 35 - Количество клеток эритроидного ростка в красном костном мозге у стрессированных крыс с гипотиреозом на 1000 клеток

Обозначения: ПЭБ – проэритробласты, БН – базофильные нормобласты, ПН – полихроматофильные нормобласты, ОН – оксифильные нормобласты, Эр- зрелые эритроциты, GS – стрессированные крысы с гипотиреозом

К 7 суткам после иммобилизации у гипотиреоидных крыс соотношение бластных клеток эритроидного ростка (рис. 35), их пролиферация и дифференцировка (рис. 36) нормализуются, но количество депонированных зрелых эритроцитов уменьшается, по-видимому, вследствие их выхода в кровяное русло, что позволяет организму сохранять нормальное количество эритроцитов в крови, несмотря на усиленную их гибель в селезенке.

На 28 сутки после окончания иммобилизации у крыс с гипотиреозом эритроидный ряд уменьшился по численности и составлял 36,1% от общего числа клеток, что в 1,2 раза меньше, чем у интактных крыс.

Пролиферация бластных форм снизилась (рис. 36), а количество депонированных зрелых эритроцитов уменьшилось до 86 % от их числа у интактных крыс. Тем не менее, количество этих клеток в крови увеличилось (рис. 30), хотя их разрушение в селезенке не снижалось (рис. 32).

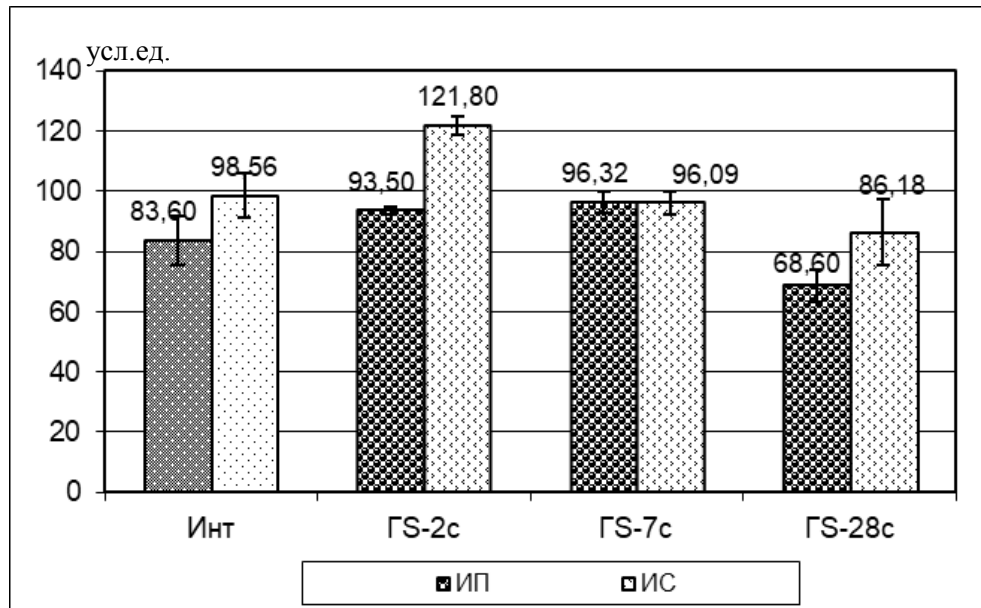


Рисунок 36 - Проплиферация (ИП, усл. ед) и созревание (ИС, усл. ед.) клеток эритроидного ростка у стрессированных крыс с гипотиреозом (ГС)

Из представленных данных следует, что стрессорное влияние на состояние эритроидного звена отличается у крыс с эутиреозом и с гипотиреозом.

**При эутиреозе** стресс вызывал в стадию тревоги резкое снижение ОРЭ, усиление гибели эритроцитов в селезенке, стимуляцию гетеробластического эритропоэза и освобождение эритроцитов из костномозгового депо, торможение пролиферации и созревания клеток эритропоэза, уменьшение численности клеток эритрона и депонированных зрелых эритроцитов. В стадию резистентности стресса усиленная гибель эритроцитов прекращалась, но остальные изменения прогрессировали.

**У крыс с гипотиреозом** стресс в стадию тревоги способствовал меньшему снижению ОРЭ, уменьшал разрушение эритроцитов в селезенке, стимулировал гетеробластический эритропоэз и созревание эритроцитов, увеличивал костномозговой резерв зрелых эритроцитов. Однако, в стадию резистентности количество депонированных зрелых эритроцитов уменьшалось, а в отдаленные сроки (через 28 суток) отменялись и другие позитивные эффек-

ты стресса – снижалась ОРЭ, усиливалось разрушение эритроцитов в селезенке.

### 2.2.2.1.3 Влияние даларгина на эритроидное звено красного костного мозга у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом

#### 2.2.2.1.3.1 Морфофункциональные изменения в эритроидном звене красного костного мозга у нестрессированных крыс с гипотиреозом после введения даларгина

Даларгин у гипотиреоидных крыс к 2 и 7 суткам эксперимента вызывал в 3,4 раза уменьшение ОРЭ, по отношению к крысам, без коррекции даларгином, но к 28 суткам данный показатель увеличивался и был больше в 1,4 раза его значения у крыс, не получавших даларгин ( $p < 0,05$ , рис. 37).

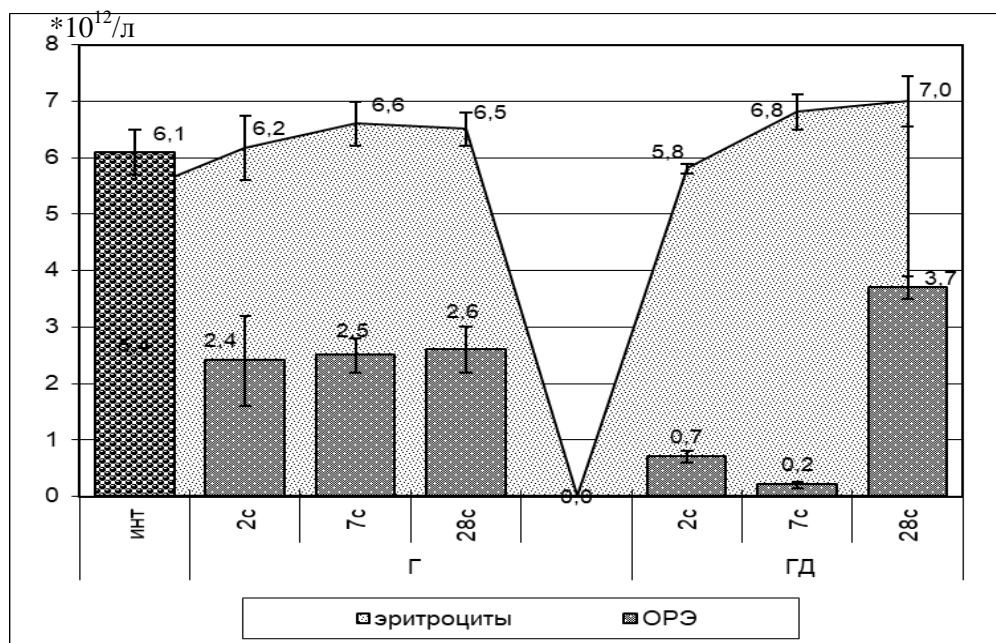


Рисунок 37 - Изменение осмотической резистентности и количества эритроцитов (\*10<sup>12</sup>/л) в периферической крови у гипотиреоидных крыс без коррекции даларгином (Г) и с коррекцией даларгином (ГД)

При ведении даларгина в крови количество ОРЭ существенно уменьшалось, но при этом число данных клеток оставалось без изменений на период всего срока наблюдений (рис. 37), масса КП селезенки уменьшилось (в отличие от гипотиреоидных крыс, без коррекции даларгином) и сохранялось в диапазоне нормы (рис. 38). При этом количество гемосидерина в ней, в сравнении с крысами, не получавшими даларгин, на 2 сутки снизилось в 1,3 раза, на 7 сутки нарастало в 1,5 раза, а через месяц наблюдения вновь снизилось в 1,8 раза (рис. 38).

Таким образом, уменьшение ОРЭ под действием даларгина привело к усиленному разрушению этих клеток в селезенке до 7 суток эксперимента, но при этом масса КП селезенки не изменялась.

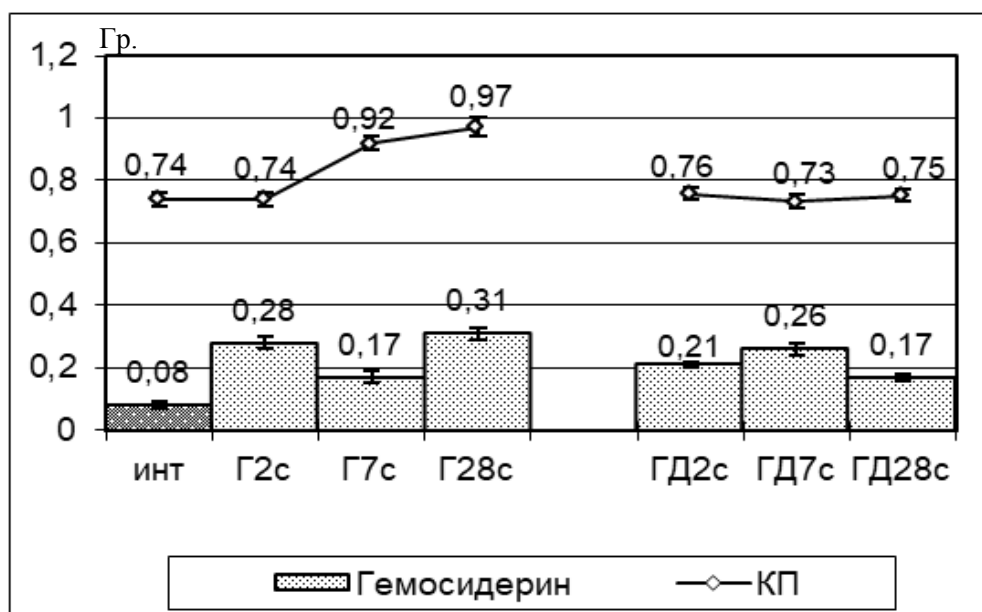


Рисунок 38 - Изменение массы красной пульпы селезенки и гемосидерина в ней (в граммах), у гипотиреоидных крыс без коррекции даларгином и с коррекцией даларгином

Обозначения: КП — красная пульпа, Г — гипотиреоидные крысы, ГД — гипотиреоидные крысы с коррекцией даларгином

На 7 сутки у крыс, с коррекцией даларгином, ОРЭ постепенно увеличивалась, а к 28 суткам наблюдения, в отличие от крыс, без коррекции даларгином и была в пределах нормы, так же, как и показатели КП селезенки. Через месяц наблюдений осмотическая резистентность эритроцитов и масса КП селезенки не отличались от нормы, а количество гемосидерина в КП селезенки было вдвое больше нормального значения (у крыс, без коррекции даларгином – в 3,9 раза, рис. 37, 38, 39).

Положительное влияние даларгина при гипотиреоидном состоянии проявляется и в сохранении численности микроцитов в периферической крови в пределах нормы. При подсчете числа эритроцитов разного размера оказалось, что введение даларгина гипотиреоидным крысам сохраняло численность нормоцитов на протяжении месяца наблюдений в диапазоне нормального значения (рис. 40-Б).

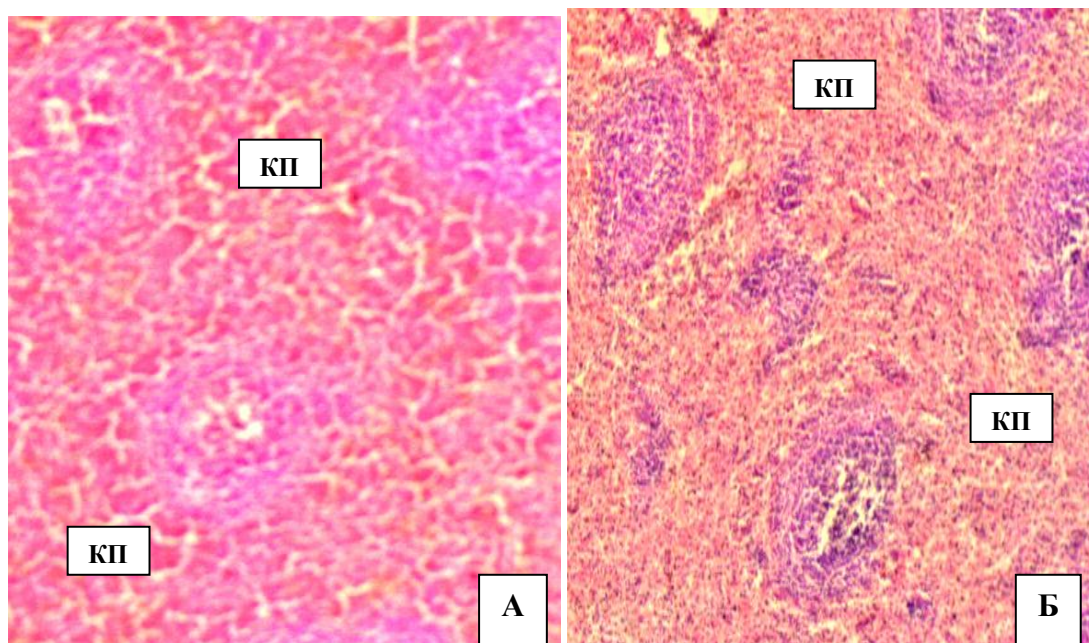
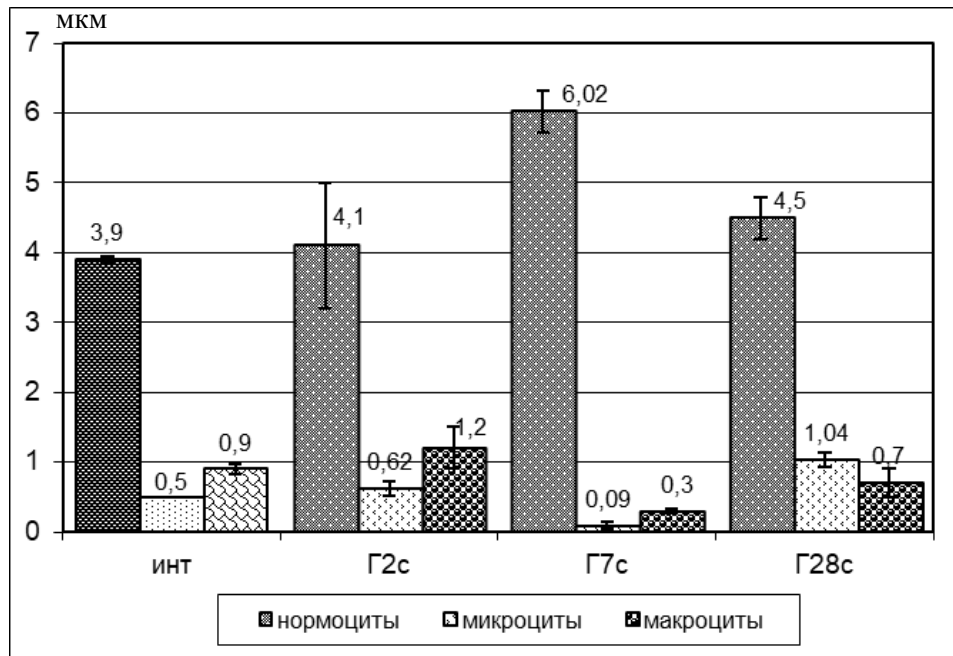


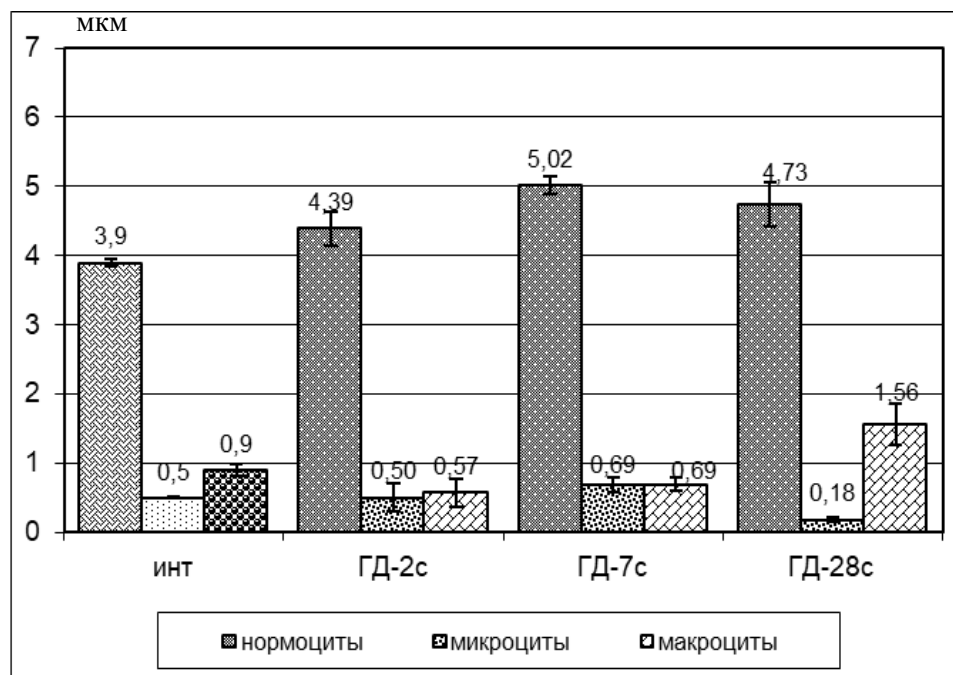
Рисунок 39 – Красная пульпа селезенки у крыс с гипотиреозом

Обозначения: А – без коррекции даларгином, Б – после введения даларгина. КП – красная пульпа. Окраска мазков по Паппенгейму, ув. 900. ок.  $\times 10$ , об.  $\times 90$ .

При этом численность макроцитов к 2 и 7 суткам эксперимента уменьшилась в 2 раза, по отношению к норме, но к 28 суткам увеличивалась и превышала в 1,29 раза данный показатель у интактных крыс (рис. 40-Б).



А



Б

Рисунок 40 - Количество микро-, нормо- и макро-эритроцитов в крови (d-мкм) у крыс с гипотиреозом

Обозначения: А – крысы с гипотиреозом, не получавшие даларгин (Г);  
Б – крысы с гипотиреозом, получавшие даларгин (ГД).

На основе полученных данных можно предположить, что даларгин, уменьшая в крови ОРЭ, в тоже время активирует эритропоэз (в том числе по гетеробластическому пути), и способствует увеличению численности эритроцитов в периферической крови взамен разрушенных.

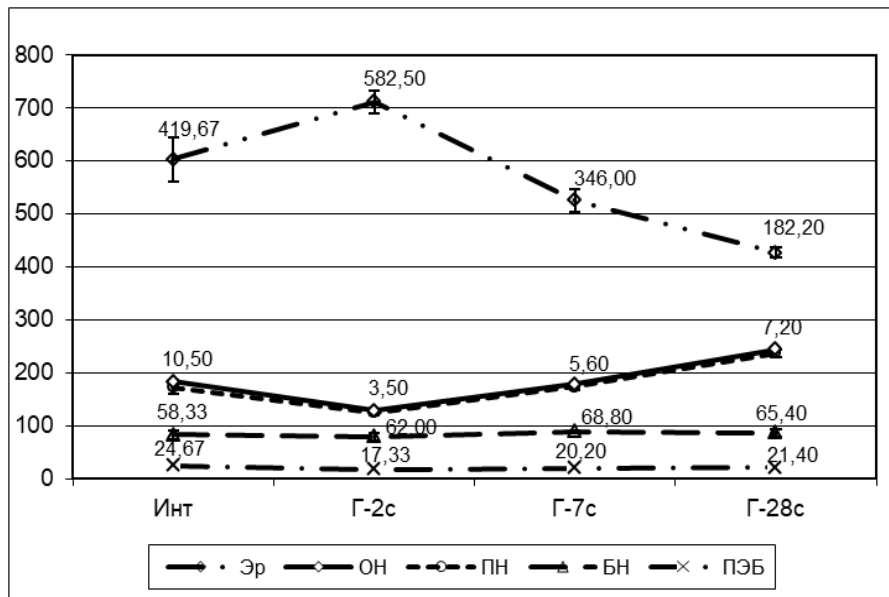
При анализе мазков ККМ оказалось, что введение даларгина гипотиреоидным крысам на 2 сутки эксперимента привело к снижению в 1,2 раза численности клеток эритроидного ростка в отличие от крыс, без коррекции даларгином, что было в пределах нормы и сохранялось до 7 суток эксперимента. При этом у гипотиреоидных крыс без коррекции даларгином, число этих клеток существенно уменьшилось (рис. 41-Б).

К концу наблюдения у крыс, с коррекцией даларгином, количество клеток эритрона увеличивалось, и было больше нормального значения на 14 %, а у крыс с гипотиреозом, без коррекции даларгином, она была на 30 % ниже нормы, что также свидетельствует о свойстве даларгина сохранять и увеличивать восстановительный потенциал эритрона.

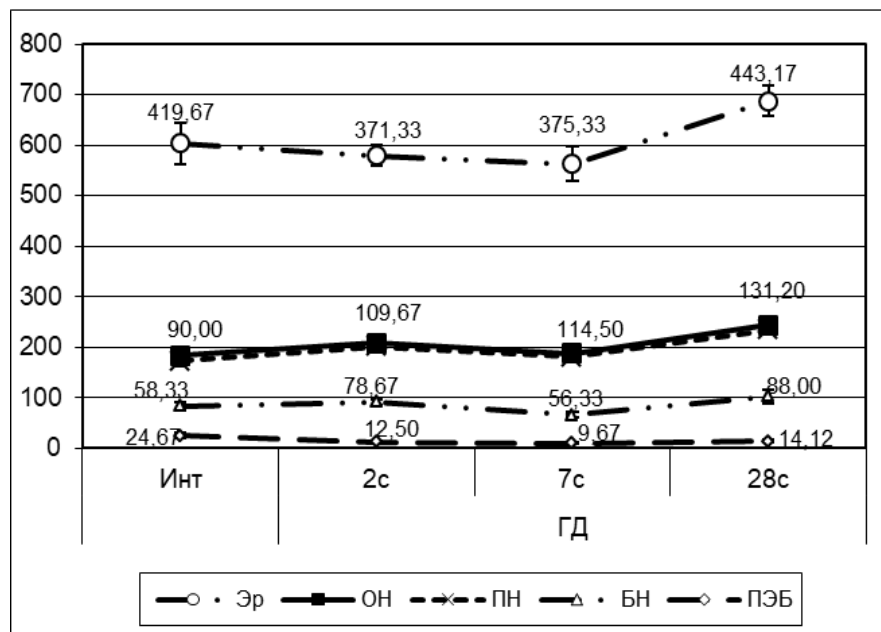
Исследование отдельных популяций эритрона показало, что обнаруженное у крыс (с коррекцией даларгином), уменьшение численности клеток эритроидного ростка до уровня интактных крыс на 2 и 7 сутки не зависит от нормализации эритропоэза, а связано со снижением количества про-эритробластов в 1,4-2,5 раза (в сравнении с нормой,  $p < 0,05$ , рис. 41-Б) и яркой тенденцией к уменьшению количества зрелых эритроцитов. В частности, число бластных форм проявило тенденцию к нарастанию, а численность полихроматофильных и оксифильных нормобластов превышало данный показатель у крыс, без коррекции даларгином в 2,4-2,1 раза.

Через месяц наблюдений проявленные тенденции оставались без изменений, а число всех популяций эритрона не отличалось от интактных крыс.





А



Б

Рисунок 41 - Количество клеток эритроидного ростка в красном костном мозге у гипотиреоидных (на 1000 клеток)

Обозначения: А – без коррекции даларгином; Б – с коррекцией даларгином; ПЭБ – проэритробласты, БН – базофильные нормобласты, ПН – полихроматофильные нормобласты, ОН – оксифильные нормобласты, Эр- зрелые эритроциты

Исследование ИП и ИС клеток эритрона показало, что у крыс, с коррекцией даларгином, пролиферация бластных форм была в диапазоне нормы, но к 28 суткам эксперимента обнаружила тенденцию к ускорению, тогда как дифференцировка клеток проявила тенденцию к замедлению, а через месяц наблюдения ускорилась (рис. 42).

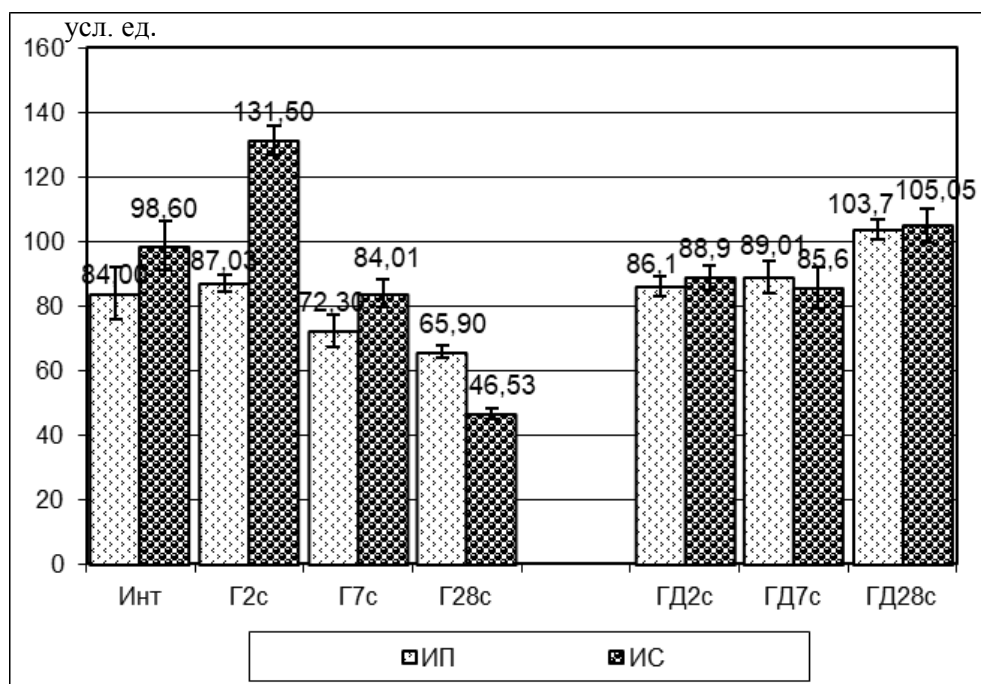


Рисунок 42 – Индекс пролиферации (ИП, усл.ед.) и созревания (ИС, усл.ед.) клеток эритроидного роста у крыс с гипотиреозом, без коррекции даларгином (Г) и с коррекцией даларгином (ГД)

Представленные данные позволяют сделать заключение, что введение даларгина предупреждает индуцированное гипотиреозом ослабление эритропоэза и опустошение костномозгового депо эритроцитов, способствует сохранению восстановительного потенциала эритрона и полному восстановлению количества зрелых эритроцитов в костномозговом депо и в периферической крови.

### 2.2.2.1.3.2 Морфофизиологические изменения в эритроидном звене красного костного мозга у стрессированных крыс с гипотиреозом, получавших даларгин

*Гипотиреоидным крысам*, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию даларгин вводили в/м в виде инъекций за сутки и непосредственно перед иммобилизацией. Следует отметить, что введение даларгина на фоне стресс-реакции на 2-е сутки наблюдения привело к снижению численности эритроцитов в 1,3 раза до уровня интактных животных, в сравнении с нестрессированными и стрессированными крысами, не получавшими даларгин, а к 7 суткам наблюдения количество данных клеток проявило тенденцию к возрастанию, но статистически значимых отличий от нормального значения не обнаружило (рис. 43).

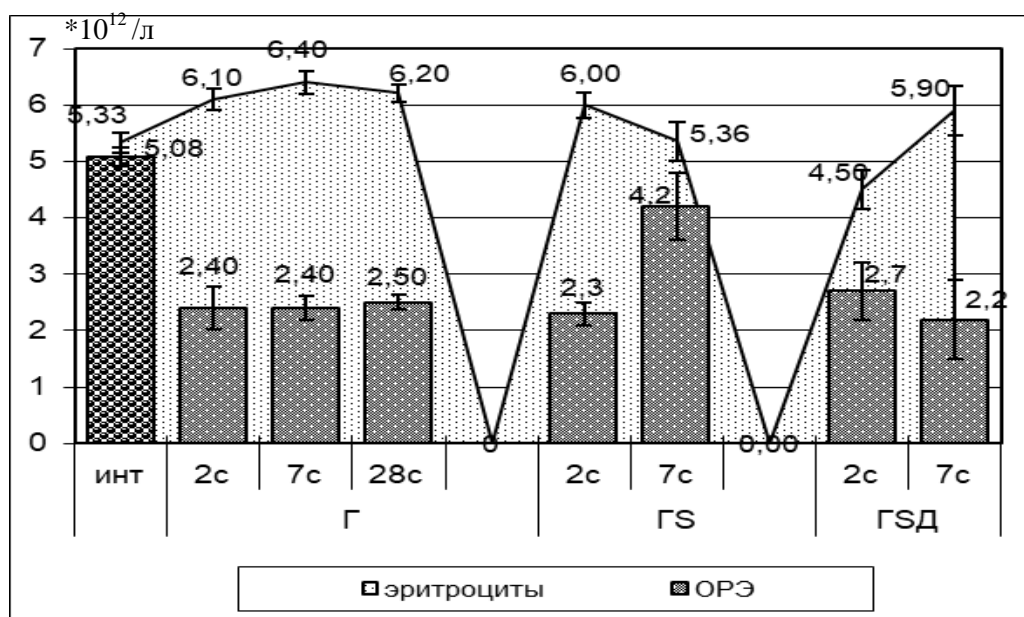


Рисунок 43 – Изменение ОРЭ и численности эритроцитов (\*10<sup>12</sup>/л), в периферической крови при коррекции даларгином стресса у крыс с экспериментальным гипотиреозом

Обозначения: Г – крысы с гипотиреозом, ГС – крысы с гипотиреозом, подвергнутые иммобилизационному стрессу; ГСД – крысы с гипотиреозом, подвергнутые иммобилизационному стрессу с введением даларгина, ОРЭ – осмотическая резистентность эритроцитов

Осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ) оставалась на низком уровне, как у нестрессированных крыс с гипотиреозом, без коррекции даларгином. Такая динамика ОРЭ у стрессированных крыс, получавших даларгин, подтверждает стресс-лимитирующее действие даларгина, которое препятствует реализации адаптационных механизмов.

У стрессированных гипотиреоидных крыс в условиях низкой ОРЭ после введения даларгина на 2-е сутки наблюдения масса красной пульпы (КП) селезенки проявила тенденцию к увеличению, по отношению к аналогичным крысам, не получавших даларгин. При этом к 7 суткам наблюдения масса КП превышала в 1,4 раза массу органа интактных животных.

На фоне введения даларгина количество гемосидерина в красной пульпе селезенки на 2-е сутки эксперимента увеличилось в 1,3 раза, в сравнении с животными, без коррекции даларгином. К 7 суткам наблюдения численность гемосидерина уменьшилась до нормального значения ( $p < 0,05$ , рис. 44).

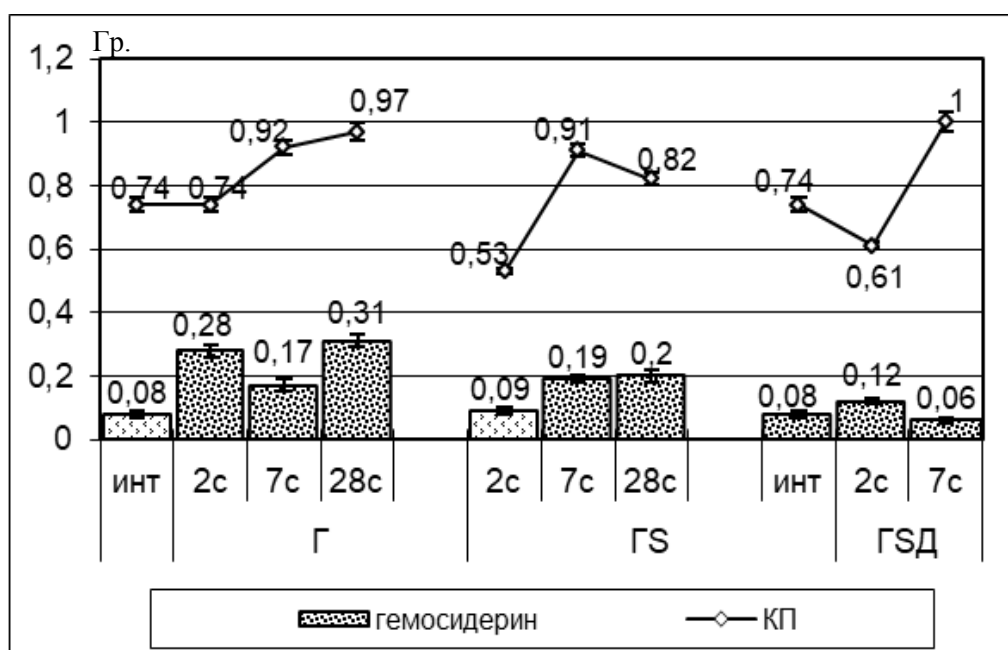
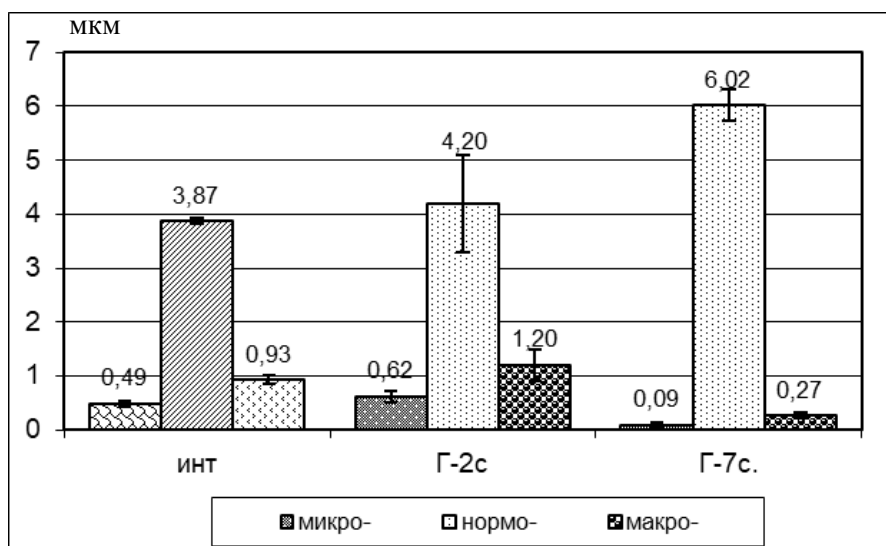


Рисунок 44 - Изменение массы красной пульпы селезенки и гемосидерина в ней (в граммах), у гипотиреоидных крыс (Г) и гипотиреоидных стрессированных крыс, не получавших (ГС) и получавших даларгин (ГСД)

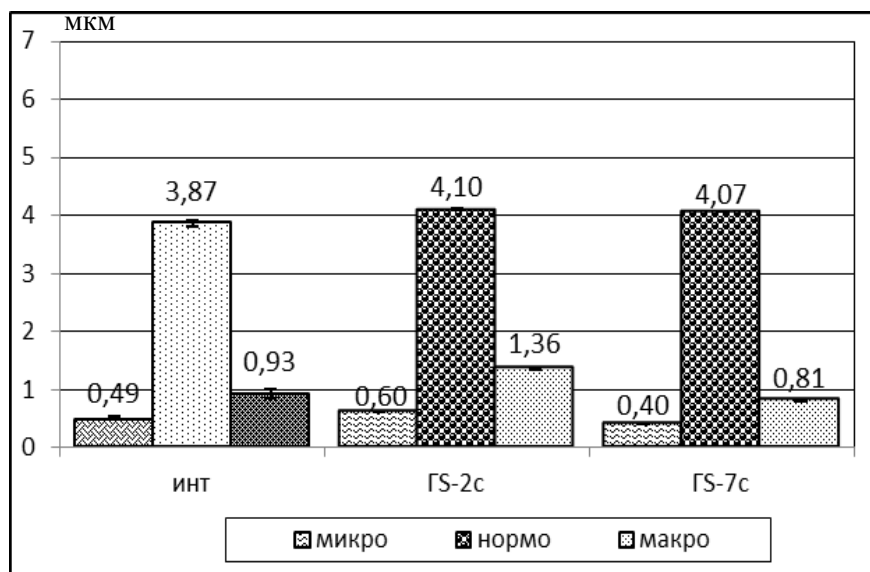
Таким образом, полученные результаты указывают о замедлении разрушения эритроцитов в селезенке под влиянием даларгина.

У стрессированных гипотиреоидных крыс после введения даларгина при подсчете в периферической крови численности микро-, нормо- и макроэритроцитов на 2-е сутки наблюдения обнаружено, что количество нормоцитов не отличалось от интактных крыс, микроцитов было в 1,4 раза больше нормы, а макроцитов оказалось в 2,3 раза меньше нормы (рис. 45).

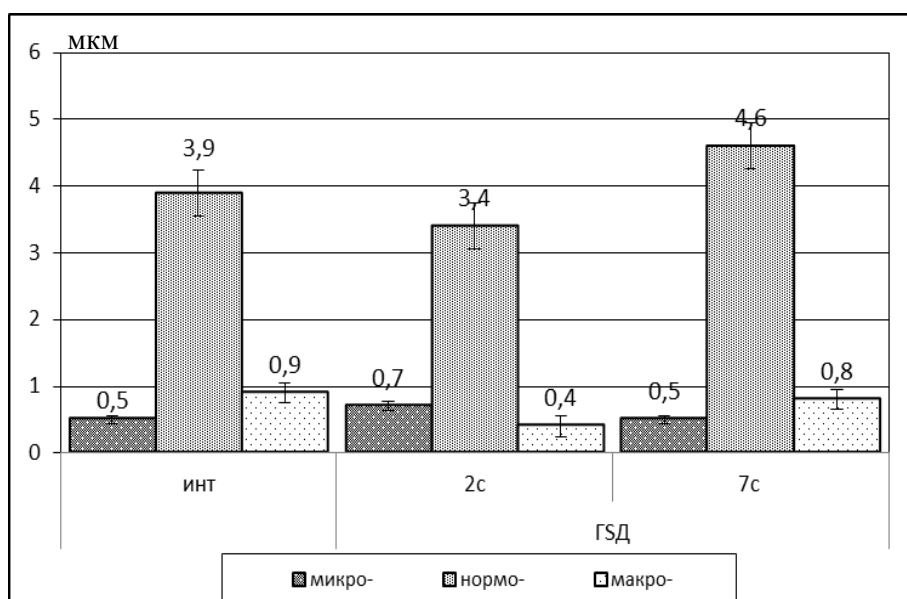
К 7 суткам наблюдения численность нормоцитов проявило тенденцию к увеличению, при этом количество микро- и макроцитов было в диапазоне нормального значения (рис. 45).



А



В



Б

Рисунок 45 - Численность микро-, нормо- и макро-эритроцитов в периферической крови (d, мкм)

Обозначения: А – крысы с гипотиреозом (Г); Б - стрессированные крысы с гипотиреозом (ГС); В - стрессированные крысы с гипотиреозом получавшие даларгин (ГСД).

На фоне введения даларгина в стадию тревоги стресс-реакции перестройки эритропоэза на гетеробластический путь не выявлено, при этом численность эритроцитов проявила тенденцию к снижению без признаков анизоцитоза, которая быстро устранялась за счет гомобластического эритропоэза.

Полученные данные позволяет сделать заключение о том, что даларгин устранял индуцированную стресс-реакцией перестройку эритропоэза на гетеробластический путь в стадию тревоги стресс-реакции, при этом сохранял гомобластический эритропоэз, компенсирующий недостаток эритроцитов в стадию резистентности стресс-реакции.

После инъекций даларгина стрессированным гипотиреоидным крысам в красном костном мозге (ККМ) на 2-е сутки наблюдения количество клеток

эритроидного звена увеличилось в 1,2 раза в сравнении с интактными крысами, за счет увеличения в 1,4 раза депо зрелых эритроцитов ( $p < 0,05$ , рис. 46-Б). Кроме того, отмечено увеличение скорости созревания этих клеток на 10 %, по отношению к аналогичным животным, без коррекции даларгином (рис. 47).

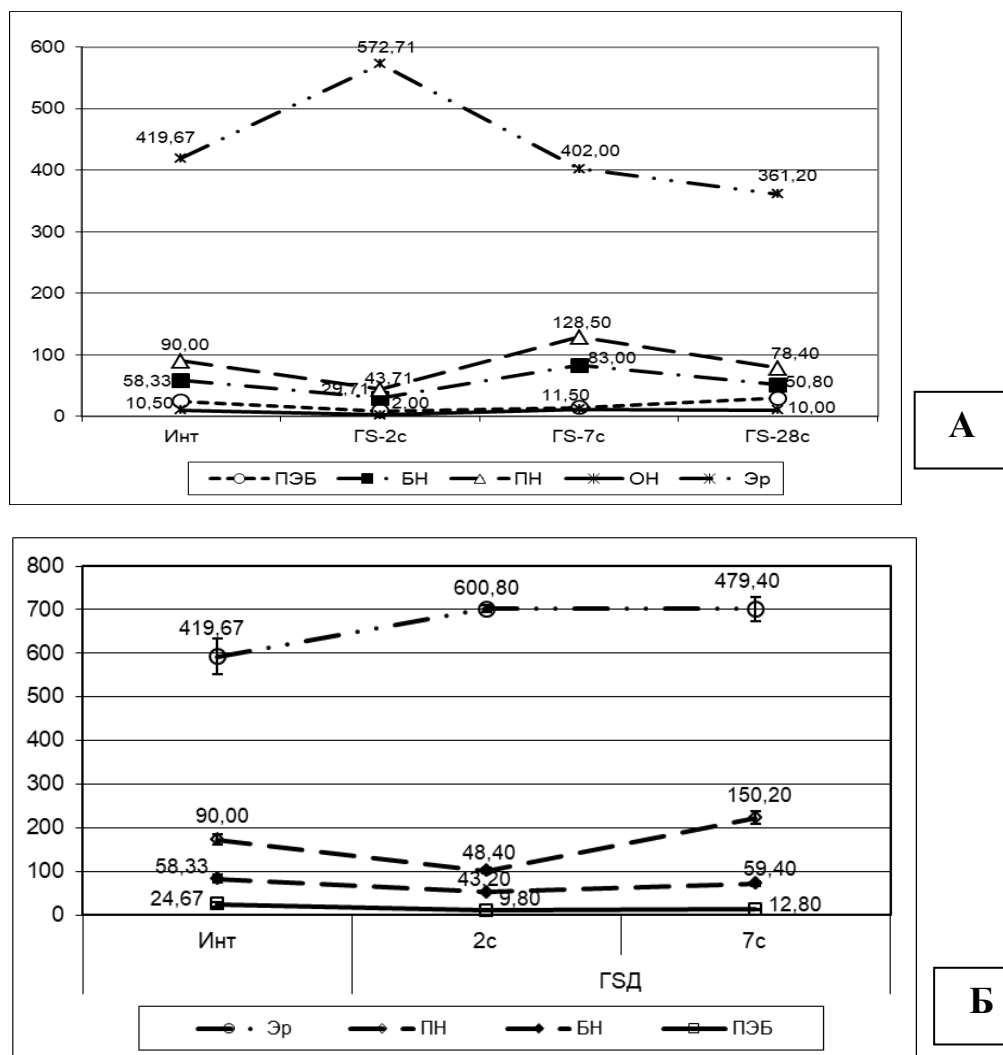


Рисунок 46 – Количество клеток эритроидного ростка в красном костном мозге (на 1000 клеток).

Обозначения: А – стрессированные крысы с гипотиреозом, не получавшие даларгин (GS); Б - стрессированные крысы с гипотиреозом, получавшие даларгин (ГСД); ПЭБ – проэритробласты, БН – базофильные нормобласты, ПН – полихроматофильные нормобласты, ОН – оксифильные нормобласты, Эр- зрелые эритроциты.

К 7 суткам эксперимента обнаружено возрастание численности полихроматофильных и оксифильных нормобластов в 1,7-1,5 раза, соответственно (рис. 46-Б), при этом базофильные нормобласты и депо зрелых эритроцитов не отличались от интактных крыс. Ускорила скорость пролиферации бластных форм в 1,4 раза, нормализовалось созревание эритроцитов (рис. 47).

Из полученных данных следует, что в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов введение даларгина при иммобилизационном стресс-воздействии активизировало созревание клеток эритрона и их пролиферацию.

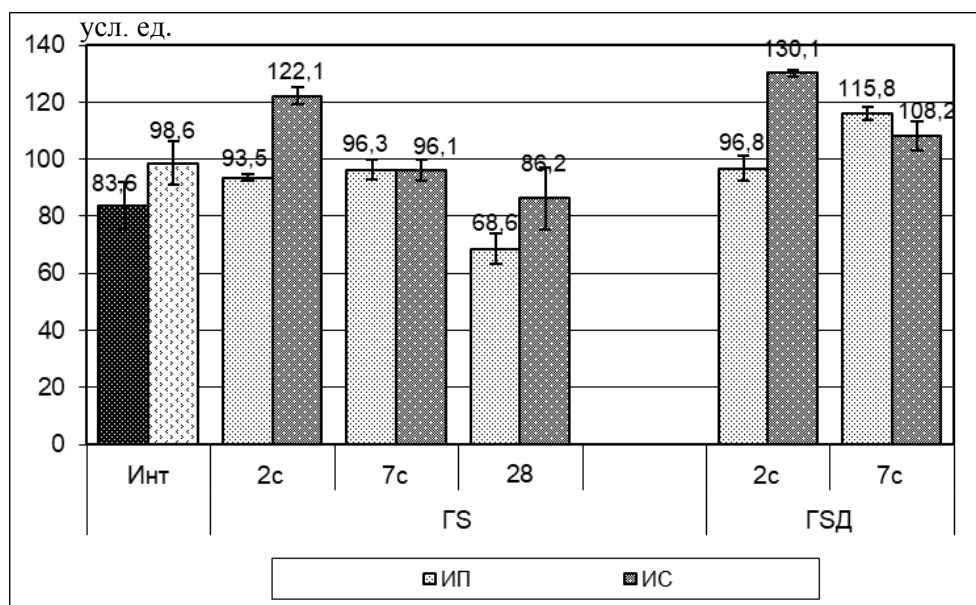


Рисунок 47 - Пролиферация (усл.ед.) и созревание (усл.ед.) клеток эритроидного ростка

Обозначения: GSD – стрессированные крысы с гипотиреозом с введением даларгина, GS – стрессированные крысы с гипотиреозом без введения даларгина, ИП – индекс пролиферации, ИС – индекс созревания

Таким образом, в результате проведенного исследования на фоне введения даларгина крысам с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию выявлена отмена некоторых эффектов стресса, связанных с стресс-лимитирующим действием даларгина. В частности, количе-



ство эритроцитов на 2-е сутки наблюдения было в диапазоне нормального значения, при этом не выявлялся макроцитоз. Кроме того, в ККМ изменение соотношения популяций эритрона не обнаружено, хотя созревание эритроцитов ускорилось. К 7 суткам наблюдения обнаружено, что ОРЭ и количество гемосидерина в КП селезенки оставались на низком уровне, а пролиферация клеток эритрона активизировалась.

Анализ полученных данных свидетельствует, что даларгин в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов и иммобилизационного стресс-воздействия оказывал на эритроидное звено существенное влияние, оптимизировал его функциональные возможности и картину красной крови.

### **2.2.3 Структурно-функциональные изменения тромбоцитопоза, миелопоза и состава гранулоцитов в периферической крови на фоне гипотиреоза и иммобилизационного стресс-воздействия и возможность их коррекции даларгином**

#### **2.2.3.1 Морфофункциональные изменения численности мегакариоцитов в красном костном мозге у нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс, получавших и не получавших даларгин**

Гипотиреоз вызывал у нестрессированных крыс увеличение в ККМ количества мегакариоцитов во все сроки наблюдения. К 7 суткам и до конца эксперимента (28 сутки) этот показатель превышал в 1,5 раза значение у интактных крыс ( $p < 0,05$ , рис. 48, табл. 9).

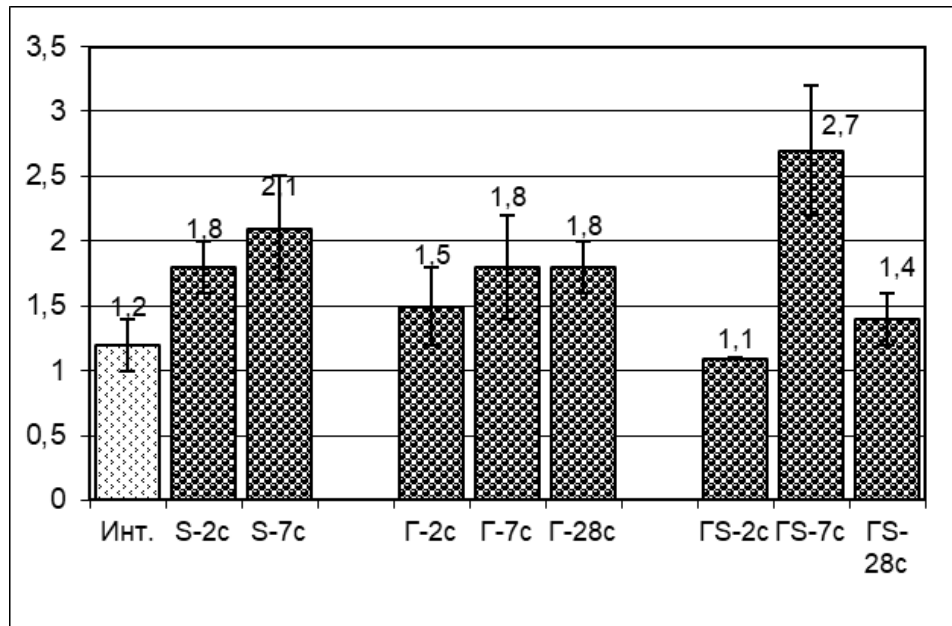


Рисунок 48 – Динамика численности мегакариоцитов у нестрессированных (Г) и стрессированных крыс с гипотиреозом (GS) и с эутиреозом (S) на 1000 клеток

Аналогичная динамика количества мегакариоцитов наблюдалась и у крыс с эутиреоидным статусом: на 2 и 7 сутки после окончания иммобилизации количество мегакариоцитов было больше в 1,5-1,7 раза, соответственно ( $p < 0,05$ , рис. 48, табл. 10.) в сравнении с нормальным значением.

У стрессированных крыс с гипотиреозом динамика количества мегакариоцитов проявила волнообразный характер: на 2 сутки наблюдения этот показатель уменьшился в 1,2 раза, к 7 суткам увеличился в 2,3 раза в сравнении с интактными крысами, и на 28 сутки вновь уменьшился до нормального значения (рис. 48). Из представленных данных следует, что стресс, независимо от тиреоидного статуса, стимулировал созревание мегакариоцитов в ККМ (табл. 10).

Введение даларгина нестрессированным крысам с гипотиреозом уменьшало в 1,5 раза (до нормы) количество мегакариоцитов в ККМ в течение всего периода наблюдения, в сравнении с гипотиреоидными крысами, не получавшими даларгин (рис. 49, табл. 9).

Таблица 9 -Показатели эритропоеза и мегакариоцитопоеза у нестрессированных крыс с гипотиреозом получавших и не получавших даларгин, (из 1000 клеток,  $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группа животн.	Сроки набл.	Бласты	Прозэритро бласты	Базоф. нормобл.	Полихром нормобл.	Оксифиль нормобл.	Зрелые эритроциты	ИП	ИС	Мега-кариоциты
Инт.	(сут-ки)	141,3 $\pm$ 17,5	24,7 $\pm$ 4,6	58,3 $\pm$ 8,7	86,0 $\pm$ 12,0	10,5 $\pm$ 2,3	419,7 $\pm$ 41,8	83,6 $\pm$ 8,2	98,6 $\pm$ 7,6	1,2 $\pm$ 0,2
Г	2	135,7 $\pm$ 14,2	17,3 $\pm$ 2,6 <sup>4</sup>	62,0 $\pm$ 6,4	46,3 $\pm$ 5,1 <sup>1</sup>	3,5 $\pm$ 0,7 <sup>1</sup>	582,5 $\pm$ 21,4 <sup>1</sup>	87,03 $\pm$ 2,5	131,5 $\pm$ 4,5 <sup>1</sup>	1,5 $\pm$ 0,3
	7	110,0 $\pm$ 13,7	20,2 $\pm$ 4,3	68,8 $\pm$ 3,2	84,6 $\pm$ 7,2	5,6 $\pm$ 2,5	346,0 $\pm$ 21,9	72,3 $\pm$ 5,1	84,0 $\pm$ 4,2	1,8 $\pm$ 0,4
	28	136,4 $\pm$ 13,4	21,4 $\pm$ 2,9	65,4 $\pm$ 6,6	150,0 $\pm$ 8,0 <sup>1</sup>	7,2 $\pm$ 0,9	182,2 $\pm$ 9,4 <sup>1</sup>	66,0 $\pm$ 1,7 <sup>1</sup>	46,5 $\pm$ 1,8 <sup>1</sup>	1,8 $\pm$ 0,2 <sup>1</sup>
ГД	2	99,3 $\pm$ 8,2	12,5 $\pm$ 1,4 <sup>1</sup>	78,7 $\pm$ 6,0	110,0 $\pm$ 6,5 <sup>2</sup>	7,2 $\pm$ 1,5	371,3 $\pm$ 21,0 <sup>2</sup>	86,7 $\pm$ 3,0	89,0 $\pm$ 3,9 <sup>2</sup>	1,0 $\pm$ 0,0
	7	106,2 $\pm$ 5,3	9,7 $\pm$ 0,6 <sup>1,2</sup>	56,3 $\pm$ 5,0	114,5 $\pm$ 6,1 <sup>2</sup>	6,5 $\pm$ 1,2	375,3 $\pm$ 34,3	89,0 $\pm$ 5,0	86,0 $\pm$ 6,4	1,0 $\pm$ 0,0
	28	83,8 $\pm$ 6,5 <sup>1,2</sup>	14,2 $\pm$ 2,5	88,0 $\pm$ 13,0	131,2 $\pm$ 8,0 <sup>1</sup>	10,7 $\pm$ 1,0 <sup>2</sup>	443,2 $\pm$ 30,0 <sup>2</sup>	103,7 $\pm$ 3,0 <sup>2</sup>	105,0 $\pm$ 5,3 <sup>2</sup>	1,3 $\pm$ 0,2

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> – отличие от крыс с гипотиреозом (Г), при  $p < 0,05$

ИП – индекс пролиферации, ИС – индекс созревания

Г – крысы с гипотиреозом,

ГД - крысы с гипотиреозом, с коррекцией даларгином.

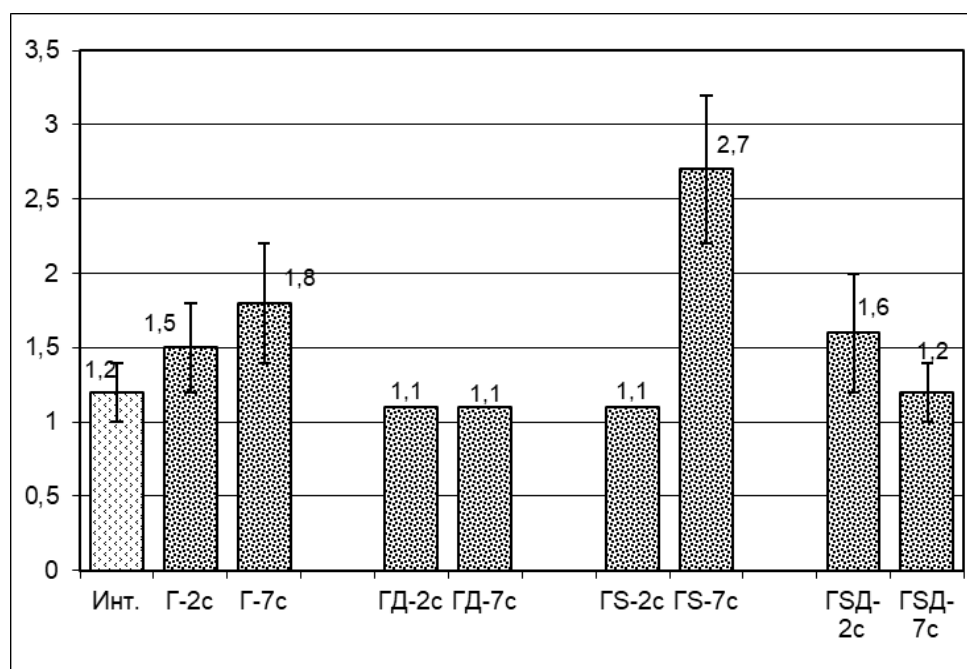


Рисунок 49 - Изменение количества мегакариоцитов у гипотиреоидных крыс (Г) и стрессированных крыс с гипотиреозом (ГС), с введением даларгина (ГСД, ГД) и без инъекций даларгина (Г, ГS), на 1000 клеток

У стрессированных крыс с гипотиреозом, получавших даларгин, на 2 сутки (после введения даларгина) количество мегакариоцитов увеличилось в 1,3 раза, к 7 суткам наоборот, уменьшилось и не отличалось от нормального значения ( $p < 0,05$ , рис. 49). Из этого следует, что введение даларгина гипотиреоидным крысам препятствует стимуляции созревания мегакариоцитов в ККМ, индуцированной гипотиреозом и стрессом [78].

Таблица 10 -Показатели эритропоэза и мегакариоцитопоэза у стрессированных крыс с гипотиреозом и эутиреозом, получавших и не получавших даларгин (из 1000 клеток,  $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группа животн.	Сроки наблюдения (сутки)	Бласты	Прозритробласты	Базоф. нормобл.	Полихром нормобл.	Оксифиль нормобл.	Зрелые эритроциты	ИП	ИС	Мега-кариоциты
Инт.	-	141,3 $\pm$ 17,5	24,7 $\pm$ 4,6	58,3 $\pm$ 8,7	86,0 $\pm$ 12,0	10,5 $\pm$ 2,3	419,7 $\pm$ 41,8	83,6 $\pm$ 8,2	98,6 $\pm$ 7,6	1,2 $\pm$ 0,2
S	2	185,4 $\pm$ 16,0 <sup>3</sup>	23,0 $\pm$ 5,4 <sup>3</sup>	81,6 $\pm$ 11,0 <sup>3</sup>	74,0 $\pm$ 10,3	9,6 $\pm$ 2,9 <sup>3</sup>	331,4 $\pm$ 18,5 <sup>3</sup>	67,4 $\pm$ 3,3 <sup>3</sup>	84,0 $\pm$ 1,7 <sup>3</sup>	1,8 $\pm$ 0,2 <sup>1</sup>
	7	144,3 $\pm$ 5,4 <sup>3</sup>	17,3 $\pm$ 2,7	84,2 $\pm$ 4,8 <sup>1,3</sup>	120,7 $\pm$ 11,0	4,3 $\pm$ 1,0 <sup>1,3</sup>	222,7 $\pm$ 21,8 <sup>13</sup>	65,6 $\pm$ 2,0 <sup>3</sup>	58,0 $\pm$ 51,0 <sup>1,3</sup>	2,0 $\pm$ 0,4
ГС	2	123,3 $\pm$ 6,0 <sup>2</sup>	8,6 $\pm$ 0,8 <sup>1,2</sup>	29,7 $\pm$ 4,5 <sup>1,3</sup>	43,7 $\pm$ 5,6 <sup>1,2</sup>	2,0 $\pm$ 1,1 <sup>1,2</sup>	572,7 $\pm$ 17,0 <sup>1,2</sup>	93,5 $\pm$ 1,2 <sup>1,2</sup>	122,0 $\pm$ 3,1 <sup>1,2</sup>	1,0 $\pm$ 0,0 <sup>2</sup>
	7	110,0 $\pm$ 8,5 <sup>2, 3</sup>	14,7 $\pm$ 2,4	83,0 $\pm$ 7,2 <sup>3</sup>	128,5 $\pm$ 8,3 <sup>1</sup>	11,5 $\pm$ 1,8 <sup>2</sup>	402,0 $\pm$ 2,01 <sup>2</sup>	96,3 $\pm$ 3,4 <sup>3</sup>	96,1 $\pm$ 3,7 <sup>2</sup>	2,7 $\pm$ 0,5 <sup>1</sup>
	28	165,0 $\pm$ 26,5	29,8 $\pm$ 5,8	50,8 $\pm$ 4,5	78,4 $\pm$ 5,7	10,0 $\pm$ 4,7	361,2 $\pm$ 51,2	68,6 $\pm$ 5,4	86,2 $\pm$ 0,9	1,4 $\pm$ 0,2
ГСД	2	95,0 $\pm$ 14,2 <sup>2</sup>	9,8 $\pm$ 1,6 <sup>1,2</sup>	43,2 $\pm$ 3,6 <sup>2</sup>	48,4 $\pm$ 6,0 <sup>1</sup>	1,2 $\pm$ 0,8 <sup>1,2</sup>	600,8 $\pm$ 72,0 <sup>1,2</sup>	96,8 $\pm$ 4,3 <sup>2</sup>	130,0 $\pm$ 1,2 <sup>1,3</sup>	1,6 $\pm$ 0,4
	7	75,8 $\pm$ 7,0 <sup>1, 2</sup>	12,8 $\pm$ 1,2 <sup>1</sup>	59,4 $\pm$ 5,6 <sup>2</sup>	150,2 $\pm$ 14,4 <sup>1</sup>	15,4 $\pm$ 3,1 <sup>2</sup>	479,4 $\pm$ 28,2 <sup>2</sup>	115,8 $\pm$ 2,4 <sup>1,2</sup>	108,2 $\pm$ 5,2 <sup>2</sup>	1,2 $\pm$ 0,2 <sup>3</sup>

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> – отличие от крыс с эутиреозом (S), при  $p < 0,05$

<sup>3</sup> - отличие от стрессированных крыс с гипотиреозом с введением даларгина (ГСД), при  $p < 0,05$

ИП – индекс пролиферации, ИС – индекс созревания

### 2.2.3.2 Морфофункциональные изменения в миелоидных ростках и лейкоцитарной формуле у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом

У крыс с гипотиреозом численность лейкоцитов в периферической крови не выходила за пределы нормы на протяжении всего наблюдения (рис. 50, табл. 11).

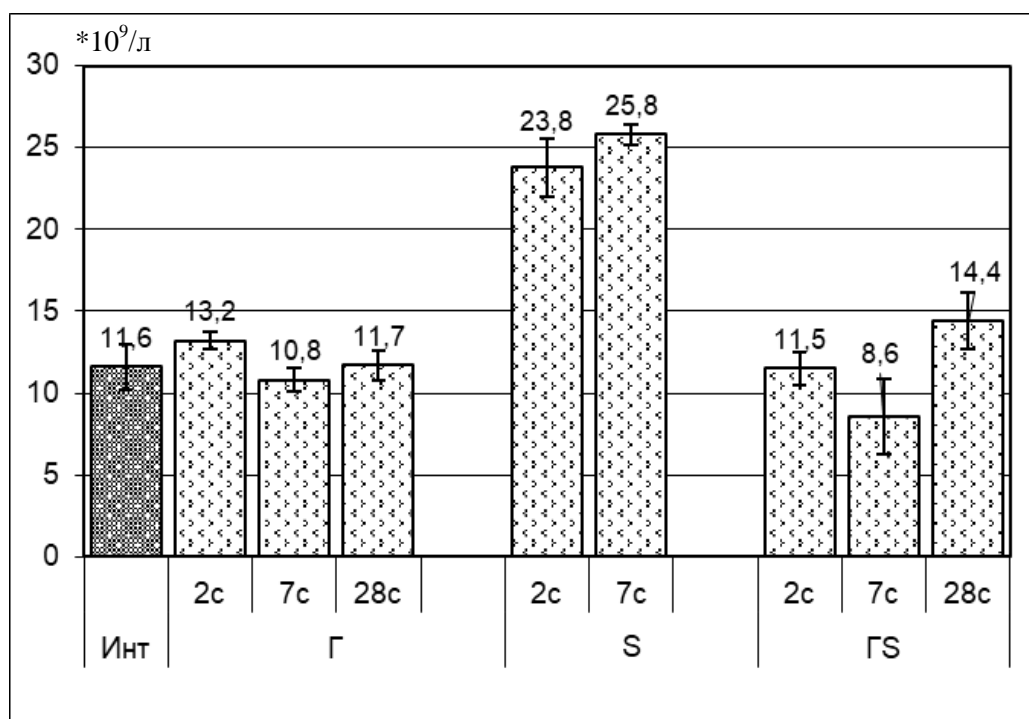


Рисунок 50 - Изменение численности лейкоцитов (\*10<sup>9</sup>/л) в периферической крови у нестрессированных (Г) и стрессированных крыс с гипотиреозом (GS) и с эутиреоидным статусом (S) на 100 клеток

Таблица 11 - Показатели периферической крови у нестрессированных крыс с гипотиреозом и коррекции даларгином ( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группа животных	Сроки наблюдения (сутки)	Показатели		
		Осмотическая резистентность эритроцитов ( $\cdot 10^{12}/л$ )	Эритроциты ( $\cdot 10^{12}/л$ )	Лейкоциты ( $\cdot 10^9/л$ )
Интактные		$5,1 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,2$	$11,8 \pm 1,01$
Г	2	$2,4 \pm 0,7^{12}$	$6,3 \pm 0,4$	$13,1 \pm 1,4$
	7	$2,4 \pm 0,4^1$	$6,5 \pm 0,2^1$	$10,6 \pm 0,7$
	28	$2,5 \pm 0,5^1$	$6,3 \pm 0,13^1$	$11,7 \pm 1,8$
ГД	2	$0,7 \pm 0,25^2$	$5,5 \pm 0,2^2$	$8,8 \pm 0,1^2$
	7	$0,2 \pm 0,05^2$	$6,4 \pm 0,3^1$	$8,6 \pm 0,4^{12}$
	28	$3,6 \pm 0,9$	$6,5 \pm 0,5^1$	$9,1 \pm 0,9^1$

Примечание:

<sup>1</sup> – отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> - отличие от крыс с гипотиреозом, при  $p < 0,05$

Г – крыс с гипотиреозом, ГД – крысы с гипотиреозом, получавшие даларгин

**Базофилы.** При оценке соотношения количества гранулоцитов в периферической крови по динамике числа базофилов не было выявлено изменений у всех групп крыс (вероятно, из-за малого количества этих клеток в крови), хотя в ККМ базофильный росток (рис. 51) заметно изменялся.

У крыс с гипотиреозом на 2 сутки в ККМ численность клеток базофильного ростка снизилось в 2 раза (по отношению к норме), к 7 суткам постепенно нарастало, и к концу эксперимента (через месяц наблюдений) в 2 раза превышало нормальное значение ( $p < 0,05$ ; рис. 51; табл. 12).

Иммобилизационный стресс на 2 сутки вызывал уменьшение количества базофилов в 2,3 раза у крыс с эутиреоидным статусом и в 1,6 раза у гипотиреоидных крыс. К 7 суткам наблюдения при эутиреозе количество базофилов в костном мозге оказалось в 1,9 раза ниже чем у интактных крыс, тогда как при гипотиреозе, наоборот, в 2,8 раза больше нормального значения

( $p < 0,05$ , рис. 51), но к концу эксперимента (через месяц) их численность нормализовалась.

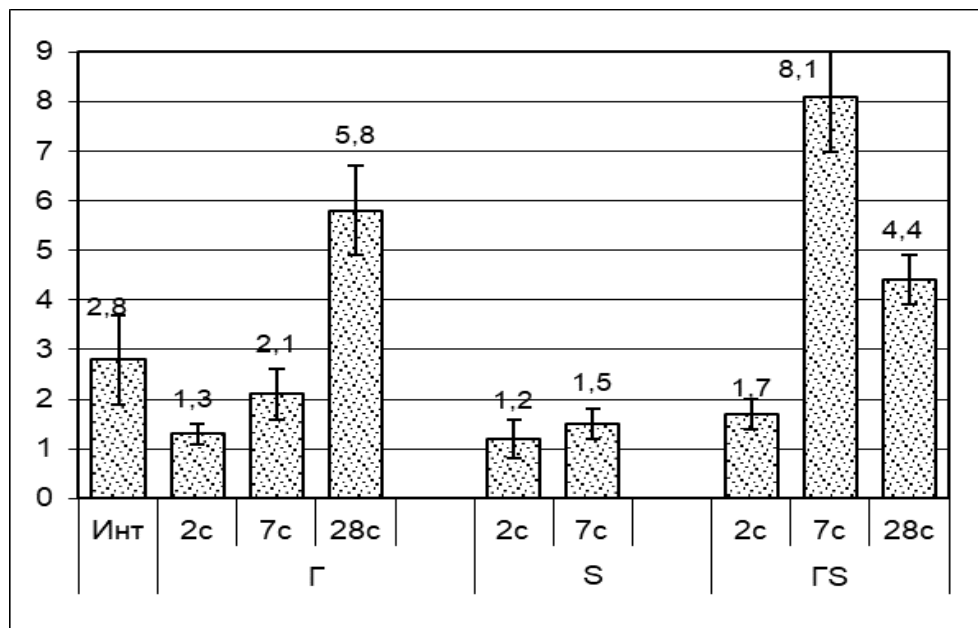


Рисунок 51 - Количество клеток базофилопоза у нестрессированных (Г) и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (GS) и с эутиреоидным статусом (S) на 1000 клеток

**Эозинофилы.** Численность эозинофилов в крови у гипотиреоидных крыс на 2 сутки эксперимента не отличалось от значения интактных крыс, а на 7 и 28 сутки уменьшилось в 2-2,2 раза по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ; рис. 52; табл. 13).

У крыс с эутиреоидным статусом на 2 сутки после иммобилизации численность эозинофилов в крови снизилось в 3 раза в сравнении с нормой, из этого следует, что сразу после иммобилизации в крови развивается эозинопения (что характерно для стадии тревоги стресса [237]). К 7 суткам количество эозинофилов увеличивалось в 2 раза, по сравнению с предыдущим сроком, но все ещё не достигало уровня интактных крыс ( $p < 0,05$ ; рис. 52).



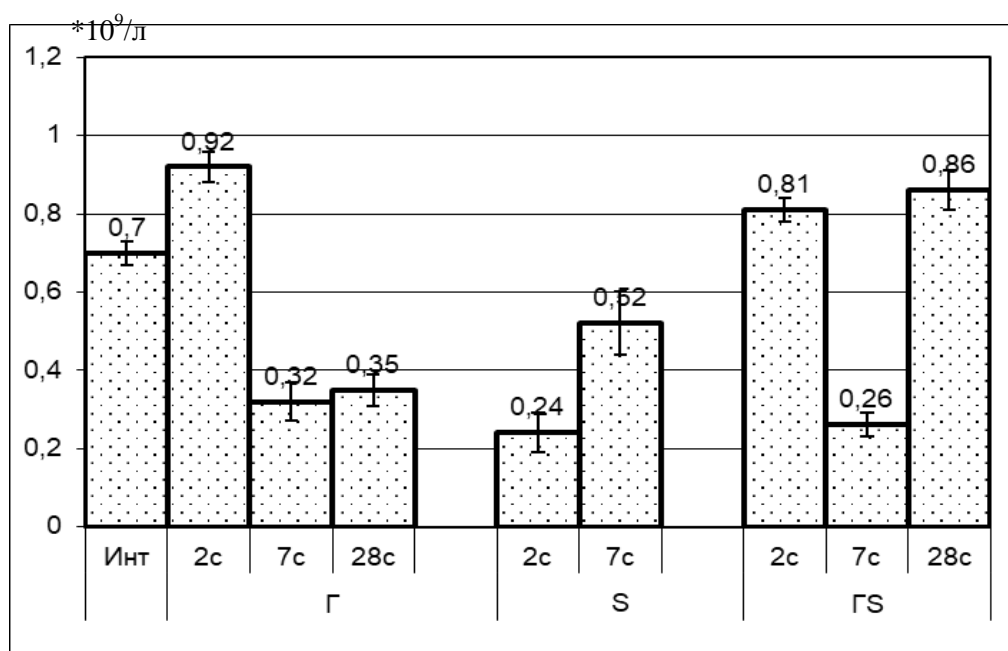


Рисунок 51 - Динамика численности эозинофилов в крови ( $\cdot 10^9/\text{л}$ ) у не-стрессированных (Г) и стрессированных крыс с гипотиреозом (GS) и с эутиреоидным статусом (S)

В условиях гипотиреоза под влиянием стресса эозинопения развивалась позже - к 7 суткам после иммобилизации, когда их численность уменьшилась в 2,7 раза по сравнению с интактными крысами, к 28 суткам число этих клеток в периферической крови нормализовалось (рис. 52; табл. 14). Следует подчеркнуть, что у нестрессированных крыс с гипотиреозом эозинопения выявлялась и на 28 сутки.

Таким образом, при гипотиреозе стресс-реакция на иммобилизацию развивалась медленнее, чем при эутиреозе, и эозинопения, характерная для стадии тревоги стресс-реакции, выявлялась позже, но, в отличие от нестрессированных крыс с гипотиреозом, она была кратковременной и менее выраженной [70].

Таблица 12 - Показатели базофило- и моноцитопоза и количество базофилов и моноцитов в периферической крови у нестрессированных крыс с гипотиреозом получавших и не получавших даларгин  
( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группы животных	Сроки наблюдения (сутки)	Клетки базофилопоза (из 1000 клеток)	Клетки моноцитопоза (из 1000 клеток)	Количество базофилов в перифер. крови (*10 <sup>9</sup> /л)	Абсол-ое количество моноцитов в перифер. крови (*10 <sup>9</sup> /л)
Интакт.	-	2,8±0,9	3,2±1,1	0,0001	0,08±0,04
Г	2	1,3±0,2	1,2±0,3	наблюдалось следо- вое количество клеток	0
	7	2,0±0,5	3,0±0,5		0,15±0,06
	28	5,8±0,9 <sup>1</sup>	2,0±0,3		0,12±0,04
ГД	2	1,7±0,5	2,5±0,4 <sup>2</sup>		0,07±0,04
	7	0,8±0,5	3,0±0,4		0,10±0,01
	28	4,7±0,5	1,7±0,3		0,09±0,05

Примечания:

<sup>1</sup>- отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup>- отличие от крыс с гипотиреозом (Г), при  $p < 0,05$

Г – крысы с гипотиреозом,

ГД - крысы с гипотиреозом, получавшие даларгин.

Таблица 13 - Показатели эозинопоэза и количество эозинофилов в периферической крови у нестрессированных крыс с гипотиреозом получавших и не получавших даларгин  
( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группы животных	Сроки набл. (сутки)	Эозинофилопоэз (из 1000 клеток, %)						Абс. кол-во эозиноф. в периф. крови ( $\cdot 10^9$ /л)	Общее кол-во лейкоцит. в периф. крови ( $\cdot 10^{12}$ /л)
		МЦ	ММЦ	ПЯ	СЯ	ИП	ИС		
Интакт.	-	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	11,8 $\pm$ 1,01
Г	2	22,3 $\pm$ 4,5	9,5 $\pm$ 2,8	3,5 $\pm$ 1,02	20,7 $\pm$ 5,8	4,2 $\pm$ 1,3	18,4 $\pm$ 4,3	0,98 $\pm$ 0,2	13,1 $\pm$ 1,41
	7	20,8 $\pm$ 1,7 <sup>1</sup>	10,4 $\pm$ 2,2	2,4 $\pm$ 0,7	29,2 $\pm$ 4,2	5,2 $\pm$ 1,04	22,7 $\pm$ 2,4	0,4 $\pm$ 0,11	10,6 $\pm$ 0,71
	28	37,8 $\pm$ 2,5 <sup>1</sup>	16,7 $\pm$ 1,6	3,8 $\pm$ 0,5 <sup>1</sup>	25,0 $\pm$ 5,0	6,4 $\pm$ 0,6	24,1 $\pm$ 3,2	0,37 $\pm$ 0,1 <sup>1</sup>	11,7 $\pm$ 1,8
ГД	2	20,2 $\pm$ 14,0	8,0 $\pm$ 1,9 <sup>1</sup>	2,7 $\pm$ 0,9	18,3 $\pm$ 2,9	3,4 $\pm$ 0,7	16,6 $\pm$ 1,8	0,3 $\pm$ 0,11 <sup>1,2</sup>	8,8 $\pm$ 1,0 <sup>2</sup>
	7	10,8 $\pm$ 2,1 <sup>2</sup>	5,0 $\pm$ 1,4	1,2 $\pm$ 0,3	17,2 $\pm$ 2,7 <sup>2</sup>	2,7 $\pm$ 0,6	12,8 $\pm$ 1,5 <sup>2</sup>	0,5 $\pm$ 0,1	8,6 $\pm$ 0,4 <sup>1,2</sup>
	28	14,5 $\pm$ 3,1 <sup>2</sup>	8,3 $\pm$ 2,5 <sup>2</sup>	3,3 $\pm$ 1,1	16,2 $\pm$ 3,7	3,8 $\pm$ 1,1	13,3 $\pm$ 2,6 <sup>2</sup>	0,6 $\pm$ 0,1	9,1 $\pm$ 0,9

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> - отличие от крыс с гипотиреозом (Г), при  $p < 0,05$

МЦ – миелоциты, ММЦ – метамиелоциты, ПЯ – палочкоядерные эозинофилы, СЯ – сегментоядерные эозинофилы

ИП – индекс пролиферации, ИС – индекс созревания

Г – крысы с гипотиреозом,

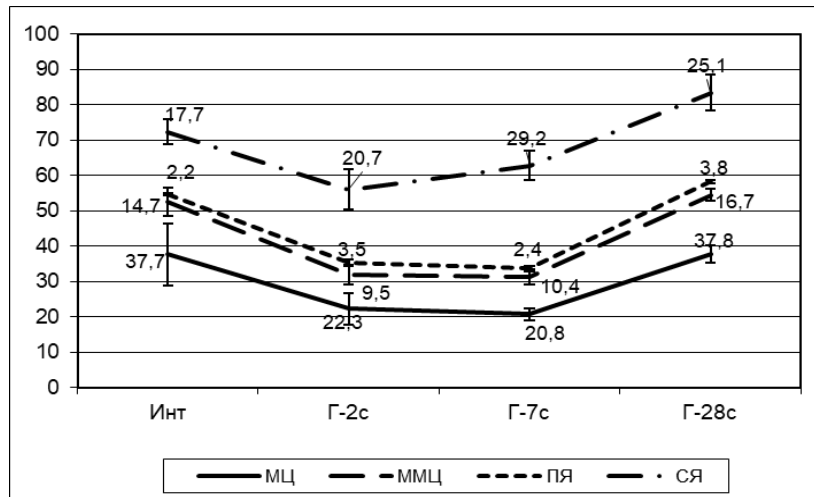
ГД - крысы с гипотиреозом, после введения даларгина.

**Эозинофильный росток** (табл. 13) при гипотиреозе существенно изменялся. На 2 и 7 сутки количество эозинофильных миелоцитов (МЦ) в костном мозге уменьшилось в 1,7-1,8 раза, по отношению к норме и нормализовалось к 28 суткам (рис. 53-А).

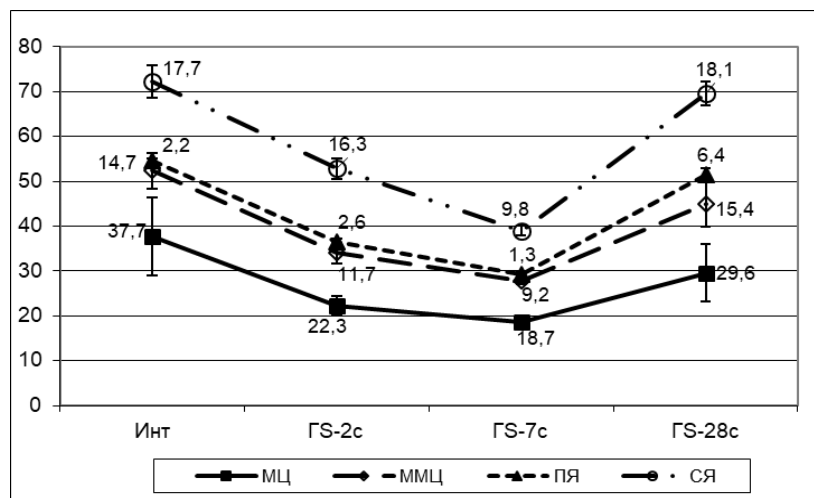
Динамика метамиелоцитов (ММЦ) в ККМ после отмены мерказолила, проявила аналогичный характер: через 2 и 7 суток – уменьшение в 1,5-1,4 раза, в отличие от нормы, на 28 суток – увеличение до диапазона нормы. Количество палочкоядерных (ПЯ) - эозинофилов, наоборот, на 2 сутки наблюдения увеличилось в 1,6 раза, но при этом к 7 суткам снизилось до нормы, а через месяц наблюдений вновь сильно возросло, превысив в 1.7 раза уровень у интактных крыс ( $p < 0,05$ , рис. 53-А).

Количество сегментоядерных (СЯ) - эозинофилов в ККМ не уменьшалось, а постепенно нарастало, и через 7 и 28 суток было в 1,6-1,4 раза больше нормы.

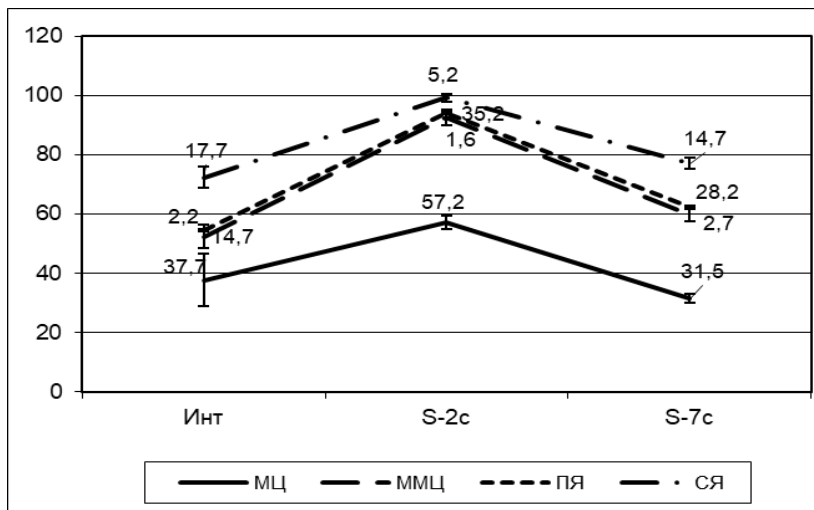
Несмотря на изменение соотношения клеток эозинофилопоэза, индексы пролиферации и созревания эозинофилов в ККМ на протяжении всего срока эксперимента не выходили за пределы нормы (рис. 54), следовательно, при гипотиреозе, несмотря на устойчивую эозинопению, компенсаторная стимуляция эозинофилопоэза не развивается, а выход в кровоток зрелых эозинофилов существенно замедляется [70]. Из этого следует, что регистрируемая нами эозинопения при гипотиреозе обусловлена не усиленной миграцией этих клеток из крови в органы и не их разрушением, а торможением их миграции в периферическую кровь из костного мозга. Причиной этого при гипотиреозе может быть дефицит энергии, необходимой для активного передвижения клеток.



А



Б



В

Рисунок 53 - Количество клеток эозинофилопоза (на 1000 клеток)

Обозначения: А – нестрессированные крысы с гипотиреозом; Б – стрессированные крысы с гипотиреозом; В – крысы с эутиреоидным статусом; МЦ – миелоциты, ММЦ – метамиелоциты, ПЯ – палочкоядерные эозинофилы, СЯ – сегментоядерные эозинофилы

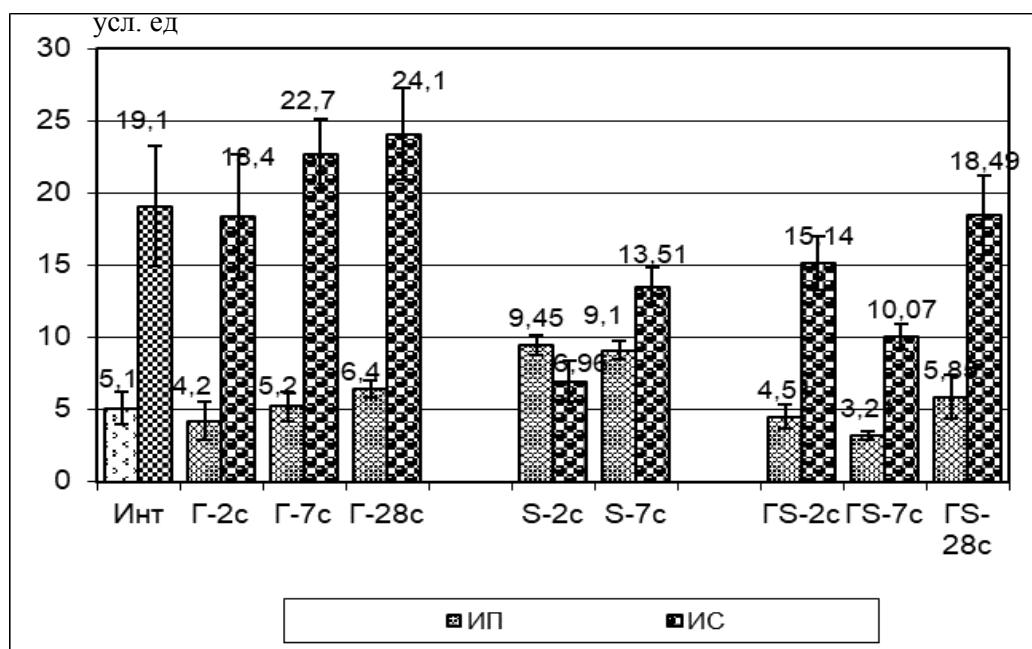


Рисунок 54 - Проплиферация (ИП, усл. ед) и созревание (ИС, усл. ед) клеток эозинофилопоза у нестрессированных (Г) и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (GS) и с эутиреоидным статусом (S), на 1000 клеток

Стрессорное воздействие у крыс с эутиреозом вызывал уже через 2 суток истощение костномозгового резерва зрелых эозинофилов, что было в 3,3 раза меньше, чем у интактных крыс ( $p < 0,05$ , рис. 52-В). Компенсаторно активировалась пролиферация клеток эозинофильного ростка. При этом индекс пролиферации ускорился в 2 раза, количество миелоцитов (МЦ) нарастало в 1,5 раза, метамиелоцитов (ММЦ) в 2,4 раза, в сравнении с нормой (рис. 53).

К 7 суткам эозинопения в крови уменьшилась и активность пролиферации бластных форм нормализовалась, количество МЦ приходит к норме, количество ММЦ снижалось, но все еще превышало норму в 1,9 раза. Созревание эозинофилов ускорилось, появился резерв зрелых клеток (рис. 53).

Таким образом, в стадию резистентности намечалась тенденция к нормализации эозинофилопоза.

Таблица 14 - Показатели эозинопоэза и количество эозинофилов в периферической крови у стрессированных крыс с гипотиреозом и с эутиреозом, получавших и не получавших даларгин

( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группы животных	Сроки набл. (сутки)	Эозинофилопоэз (из 1000 клеток, %)						Абс. кол-во эозиноф. в периф. крови ( $\cdot 10^9$ /л)	Общее кол-во лейкоцит. в периф. крови ( $\cdot 10^{12}$ /л)
		МЦ	ММЦ	ПЯ	СЯ	ИП	ИС		
Интакт.	-	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	11,8 $\pm$ 1,01
S	2	57,2 $\pm$ 2,2 <sup>1,3</sup>	35,2 $\pm$ 2,6 <sup>1</sup>	1,6 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 1,4 <sup>1,3</sup>	9,5 $\pm$ 0,7 <sup>1,3</sup>	6,96 $\pm$ 1,4 <sup>1,3</sup>	0,3 $\pm$ 0,1 <sup>1</sup>	23,8 $\pm$ 0,7 <sup>1,3</sup>
	7	31,5 $\pm$ 1,5 <sup>2,3</sup>	28,2 $\pm$ 2,1 <sup>1</sup>	2,7 $\pm$ 0,4	14,7 $\pm$ 1,9	9,1 $\pm$ 0,6 <sup>1,3</sup>	13,5 $\pm$ 1,3	0,54 $\pm$ 0,2	25,7 $\pm$ 0,5 <sup>1,3</sup>
ГС	2	22,3 $\pm$ 2,2 <sup>2</sup>	11,7 $\pm$ 2,3 <sup>2</sup>	2,6 $\pm$ 0,7	16,3 $\pm$ 2,3	4,5 $\pm$ 0,8	15,1 $\pm$ 1,8 <sup>2</sup>	0,9 $\pm$ 0,1 <sup>2,3</sup>	11,5 $\pm$ 0,9 <sup>2</sup>
	7	18,7 $\pm$ 1,1 <sup>1,2</sup>	9,7 $\pm$ 0,9 <sup>2</sup>	1,3 $\pm$ 0,5	32,0 $\pm$ 5,2 <sup>2</sup>	3,2 $\pm$ 0,3 <sup>2</sup>	10,1 $\pm$ 0,9	0,3 $\pm$ 0,05 <sup>1,3</sup>	8,2 $\pm$ 1,2 <sup>1,2,3</sup>
	28	29,6 $\pm$ 6,4	15,4 $\pm$ 5,01	6,4 $\pm$ 1,6 <sup>1</sup>	18,0 $\pm$ 2,7 <sup>3</sup>	5,9 $\pm$ 1,5	18,5 $\pm$ 2,7	0,8 $\pm$ 0,2	14,2 $\pm$ 3,8
ГСД	2	21,8 $\pm$ 3,1 <sup>2</sup>	6,6 $\pm$ 1,0 <sup>2</sup>	2,8 $\pm$ 1,1	23,2 $\pm$ 6,0 <sup>2</sup>	3,1 $\pm$ 0,4 <sup>2</sup>	20,2 $\pm$ 3,8 <sup>2</sup>	0,4 $\pm$ 0,12	12,7 $\pm$ 0,8 <sup>2</sup>
	7	17,6 $\pm$ 4,2 <sup>2</sup>	8,2 $\pm$ 2,5 <sup>2</sup>	8,6 $\pm$ 5,9	12,2 $\pm$ 2,3	3,7 $\pm$ 1,3 <sup>2</sup>	13,4 $\pm$ 3,4	0,7 $\pm$ 0,11	14,4 $\pm$ 1,3 <sup>2</sup>

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> - отличие от стрессированных крыс с эутиреозом (S), при  $p < 0,05$

<sup>3</sup> - отличие от стрессированных крыс с гипотиреозом, получавших даларгин (ГСД), при  $p < 0,05$

МЦ – миелоциты, ММЦ – метамиелоциты, ПЯ – палочкоядерные эозинофилы, СЯ – сегментоядерные эозинофилы

ИП – индекс пролиферации, ИС – индекс созревания

***Стрессорное воздействие у крыс с гипотиреозом*** вызывал в ККМ перестройку, противоположную его реакции на стресс при эутиреозе.

Численность МЦ в ККМ на 2 и 7 сутки после иммобилизации при гипотиреозе не увеличивалась, а наоборот, уменьшалась в 1,7-2 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 52-Б) по отношению к норме, и только к концу эксперимента (через месяц) постепенно нарастала и оставалась в 1,3 раза меньше, чем у интактных крыс. Количество ММЦ в ККМ также снижалась и к 7 суткам уменьшалась в 1,5 раза, по сравнению с интактными крысами, а через месяц наблюдений нормализовалось (рис. 52-Б).

Индекс пролиферации на 7 сутки оказался снижен в 1,6 раза. Количество палочкоядерных (ПЯ) и сегментоядерных (СЯ)-эозинофилов не отличалось от интактных крыс.

На 7 сутки эксперимента количество ПЯ-эозинофилов уменьшилось в 1,7 раза, а через месяц наблюдений вновь увеличилось и превышало в 2,9 раза нормальное значение ( $p < 0,05$ ; рис. 53).

Депо СЯ-эозинофилов, наоборот, к 7 суткам увеличилось в 1,8 раза, в сравнении с интактными крысами (рис. 53), затем (к 28 суткам) восстановилось до нормы. Созревание этих клеток на 2 сутки не изменялось, на 7 сутки снижалось 1,9 раза, к 28 суткам восстанавливалось до нормы (рис. 53).

Из приведенных данных следует ряд выводов.

Во-первых, при эутиреозе на 2 сутки эозинопения сопровождалась истощением костномозгового резерва эозинофилов и компенсаторной стимуляцией эозинфилопоэза (что согласуется с литературой [310]).

Во-вторых, гипотиреоз, вызванный мерказолилом, сопровождался устойчивой эозинопенией (более 28 суток), который, тем не менее, не стимулировал эозинофилопоэз и не истощал костномозговой резерв эозинофилов, а наоборот, увеличивал его. Это дает основание считать причиной эозинопении дефицит энергии, индуцированный гипотиреозом.



В-третьих, при гипотиреоидном состоянии стресс, независимо от эозинопении в крови, не только не стимулировал эозинофилопоз, но и существенно подавлял его активность на протяжении 7 суток наблюдения (возможно, и дольше), тем не менее, к 28 суткам эозинопения ликвидируется за счет нормализации эозинофилопоза и миграции зрелых эозинофилов в кровоток. Вероятно, стресс-индуцированное повышение в крови уровня катехоламинов и глюкокортикоидов при гипотиреозе частично компенсировал недостаточную регуляцию метаболизма со стороны тиреоидных гормонов и уменьшал дефицит энергии в клетках.

**Нейтрофилы.** Количество палочкоядерных (ПЯ)-нейтрофилов в периферической крови у крыс с гипотиреозом не обнаружило значимых отличий от интактных крыс, хотя была отмечена тенденция к их увеличению на протяжении всех сроков наблюдения (табл. 15).

Динамика сегментоядерных (СЯ)-нейтрофилов в периферической крови проявила противоположный характер: на 2 сутки их число уменьшилось в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), к 7 суткам увеличилось и превышало этот показатель у интактных крыс в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), а через месяц наблюдения (28 сутки) вновь уменьшилось и оказалось в 1,4 раза меньше, чем у интактных крыс ( $p < 0,05$ ; рис. 55, табл. 15).

Таблица 15 - Показатели нейтрофилопоза и количество нейтрофилов в периферической крови у нестрессированных крыс с гипотиреозом получавших и не получавших даларгин

( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Групп. жив	Сутки	Нейтрофилопоз (из 1000 клеток, %)						Абсолютное кол-во нейтрофилов в периф. крови ( $\cdot 10^9$ /л)		Общее количество нейтрофилов ( $\cdot 10^9$ /л)
		МЦ	ММЦ	ПЯ	СЯ	ИП	ИС	ПЯ	СЯ	
Инт.	-	18,33 $\pm$ 5,4	22,0 $\pm$ 3,8	62,0 $\pm$ 8,8	31,0 $\pm$ 7,6	77,0 $\pm$ 11,6	141,8 $\pm$ 20,1	0,02 $\pm$ 0,02	2,1 $\pm$ 0,23	2,1 $\pm$ 0,12
Г	2	13,7 $\pm$ 1,8	16,5 $\pm$ 3,03	25,0 $\pm$ 4,0 <sup>1</sup>	11,8 $\pm$ 2,04 <sup>1</sup>	36,1 $\pm$ 5,9 <sup>1</sup>	61,0 $\pm$ 9,1 <sup>1</sup>	0,13 $\pm$ 0,08	0,83 $\pm$ 0,41 <sup>1</sup>	0,96 $\pm$ 0,24 <sup>1</sup>
	7	21,8 $\pm$ 3,6	19,2 $\pm$ 1,1	48,0 $\pm$ 3,5	68,2 $\pm$ 9,8 <sup>1</sup>	74,0 $\pm$ 6,3	213,8 $\pm$ 26,3 <sup>1</sup>	0,04 $\pm$ 0,03	3,1 $\pm$ 0,32 <sup>1</sup>	3,14 $\pm$ 0,2 <sup>1</sup>
	28	25,4 $\pm$ 2,9	27,4 $\pm$ 1,8	46,0 $\pm$ 8,7	95,0 $\pm$ 9,8 <sup>1</sup>	101,6 $\pm$ 9,7	270,04 $\pm$ 25,0 <sup>1</sup>	0,07 $\pm$ 0,03	1,45 $\pm$ 0,10 <sup>1</sup>	1,52 $\pm$ 0,06 <sup>1</sup>
ГД	2	16,5 $\pm$ 2,5	17,5 $\pm$ 2,5	58,0 $\pm$ 6,6 <sup>2</sup>	96,0 $\pm$ 10,6 <sup>12</sup>	97,6 $\pm$ 13,3 <sup>2</sup>	268,0 $\pm$ 23,7 <sup>12</sup>	0,04 $\pm$ 0,03	1,7 $\pm$ 0,37	1,71 $\pm$ 0,2 <sup>2</sup>
	7	15,5 $\pm$ 2,1	19,0 $\pm$ 1,5	65,2 $\pm$ 5,0 <sup>2</sup>	99,3 $\pm$ 10,0 <sup>12</sup>	109,5 $\pm$ 5,7 <sup>12</sup>	286,1 $\pm$ 24,1 <sup>1</sup>	0,10 $\pm$ 0,03 <sup>1</sup>	1,55 $\pm$ 0,08 <sup>2</sup>	1,65 $\pm$ 0,05 <sup>12</sup>
	28	11,3 $\pm$ 1,6 <sup>2</sup>	17,0 $\pm$ 3,3 <sup>2</sup>	18,7 $\pm$ 4,2 <sup>12</sup>	33,2 $\pm$ 6,2 <sup>2</sup>	46,3 $\pm$ 4,7 <sup>12</sup>	98,2 $\pm$ 18,02 <sup>2</sup>	0,03 $\pm$ 0,02	1,35 $\pm$ 0,32	1,38 $\pm$ 0,2 <sup>1</sup>

Примечания

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> - отличие от крыс с гипотиреозом (Г), при  $p < 0,05$

МЦ – миелоциты, ММЦ – метамиелоциты, ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы, СЯ – сегментоядерные нейтрофилы

ИП – индекс пролиферации, ИС – индекс созревания

Г – крысы с гипотиреозом,

ГД - крысы с гипотиреозом, получавшие даларгин.

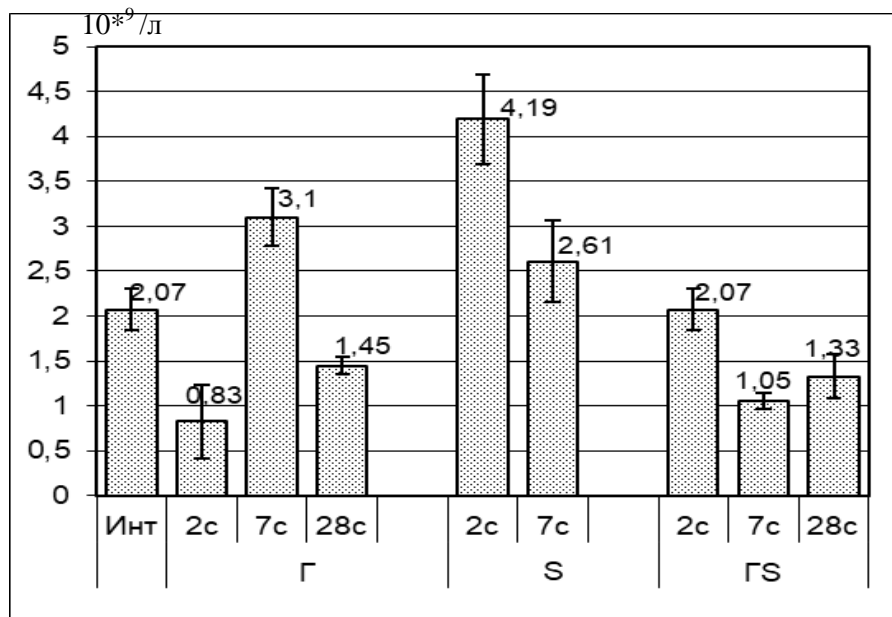


Рисунок 55 - Абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови ( $10^9/\text{л}$ ) у гипотиреоидных крыс (Г), стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (ГС) и с эутиреоидным статусом (S)

Таким образом, при гипотиреозе численность нейтрофилов в крови изменялось волнообразно, с преобладанием периодов нейтропении и сопровождалось на протяжении всего эксперимента повышенным содержанием ПЯ-нейтрофилов. Это связано со снижением компенсаторных возможностей красного костного мозга в условиях повышенной потребности организма в нейтрофилах [77].

*После иммобилизации у крыс с эутиреозом* по содержанию ПЯ-нейтрофилов также выявлена тенденция к их увеличению на 2 сутки, но количество СЯ-нейтрофилов увеличилось в 2 раза, по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ; табл. 16), т.е. развивалась выраженная нейтрофилия, что свидетельствует также о высокой потребности организма в нейтрофилах. На 7 сутки количество СЯ-нейтрофилов в периферической крови нормализовалось ( $p < 0,05$ ; рис. 55, табл. 16).

*У гипотиреоидных крыс после иммобилизации* на 2 сутки эксперимента количество палочкоядерных (ПЯ) - нейтрофилов не отличалось от значения интактных крыс, а через 7 и 28 суток ПЯ-нейтрофилы в периферической крови отсутствовали.

Количество сегментоядерных (СЯ) - нейтрофилов в крови на 2 сутки под действием стресса у крыс с гипотиреозом увеличилось в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) и не отличалось от нормы, но к 7 и 28 суткам уменьшилось в 2 и 1,5 раза (соответственно), по отношению к норме ( $p < 0,05$ ; рис. 55). Из этого следует, что при гипотиреозе под действием стресса формируется кратковременная нейтрофилия с последующим переходом в устойчивую нейтропению с отсутствием палочкоядерных (ПЯ)-нейтрофилов. Это еще раз подтверждает высказанное ранее предположение о частичной компенсации катехоламинами и глюкокортикоидами при стрессе недостаточную регуляцию метаболизма со стороны тиреоидных гормонов.

В красном костном мозге (табл. 15) у крыс с гипотиреозом количество нейтрофильных миелоцитов (МЦ) и метамиелоцитов (ММЦ) на 2 сутки было в диапазоне нормы, к 7 суткам численность МЦ имело тенденцию к увеличению, а ММЦ, наоборот, к уменьшению, по сравнению с нормой (рис. 56-А). К концу эксперимента (28 сутки) численность МЦ и ММЦ проявляли одинаковую тенденцию к постепенному увеличению (рис. 56-А).

Количество палочкоядерных (ПЯ) и сегментоядерных (СЯ) - нейтрофилов в ККМ на 2 сутки наблюдения уменьшилось в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), но к 7 суткам постепенно нарастало, при этом количество СЯ-нейтрофилов в 2,2 раза превышало уровень интактных крыс. Через месяц эксперимента количество ПЯ-нейтрофилов в ККМ было в 1,4 раза меньше, а СЯ-нейтрофилов наоборот, в 3 раза больше нормального значения ( $p < 0,05$ ; рис. 56-А).

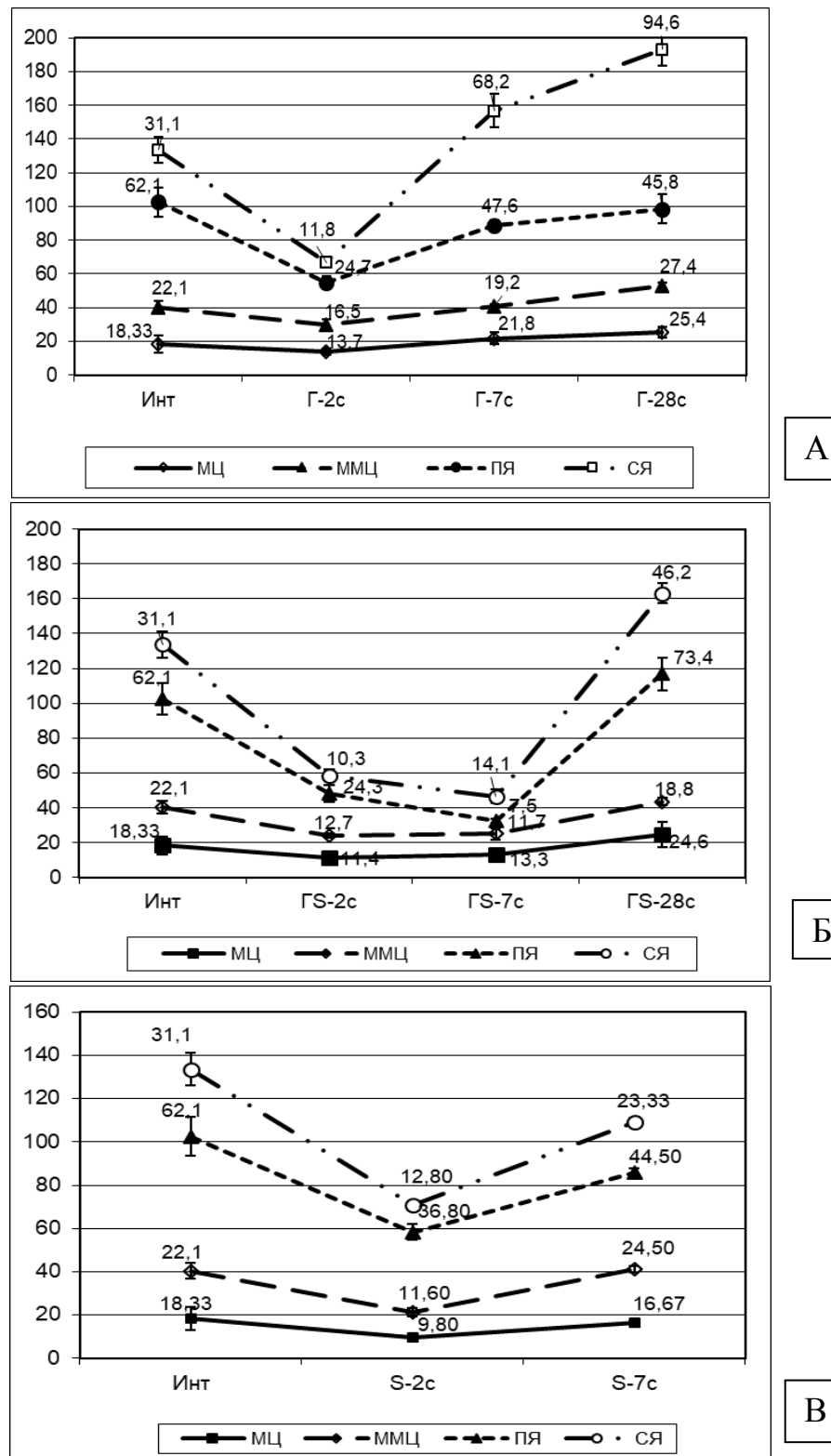


Рисунок 56 - Количество клеток нейтрофилопозза (на 1000 клеток)

Обозначения: А- нестрессированные крысы с гипотиреозом (Г); Б- стрессированные крысы с гипотиреозом (ГС); В- крысы с эутиреоидным статусом; МЦ–миелоциты, ММЦ–метамиелоциты, ПЯ–палочкоядерные нейтрофилы, СЯ–сегментоядерные нейтрофилы

Скорость пролиферации и созревания клеток нейтрофильного ростка у гипотиреоидных крыс на 2 сутки замедлились в 2-2,3 раза (соответственно), по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ; рис. 57). К 7 суткам индекс пролиферации увеличился и к концу наблюдения (28 сутки) нормализовался. Созревание нейтрофилов (ИС) в ККМ к 7 суткам ускорилось в 1,5 раза, и к 28 суткам в 1,9 раза превышало данный показатель у интактных крыс (рис. 57; табл. 15).

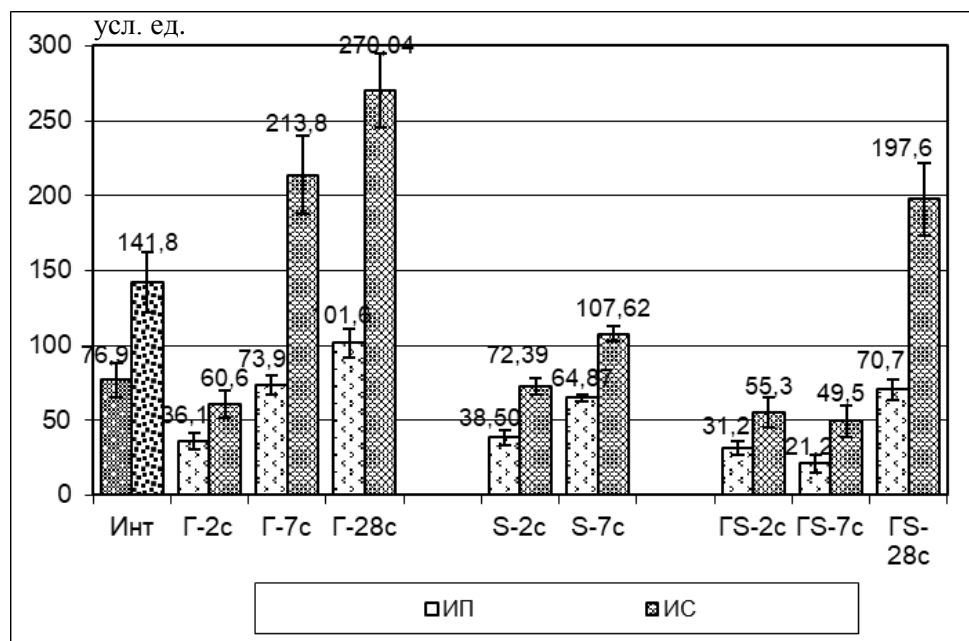


Рисунок 57 - Проплиферация (ИП, усл. ед.) и созревание (ИС, усл. ед.) клеток нейтрофилопоза у крыс с гипотиреозом (Г) и крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию (GS) и с эутиреоидным статусом (S) на 1000 клеток

Анализ полученных результатов исследования позволяет сделать следующее заключение: в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов депо зрелых нейтрофилов в ККМ постепенно увеличивалось, что привело к миграции данных клеток в периферическую кровь, а затем к периферическому нейтрофилезу на 7 сутки наблюдения. К концу эксперимента (28 сутки)

нейтрофилез сменился нейтропенией, возможно из-за дефицита энергии при гипотиреозе [77].

После иммобилизационного стресс-воздействия у крыс с эутиреозом и с гипотиреозом на 2-е сутки наблюдения в ККМ обнаружено снижение количества всех клеток нейтрофильного звена. При этом у крыс с эутиреоидным статусом численность миелоцитов (МЦ) и метамиелоцитов (ММЦ) было в 1,9 раза меньше, а у гипотиреоидных крыс наоборот, в 1,6 раза больше, чем у интактных животных (рис. 56-В; табл. 16).

У крыс с эутиреозом численность палочкоядерных (ПЯ) и сегментоядерных (СЯ)-нейтрофилов снизилось в 1,7-2,4 раза, а у крыс с гипотиреозом в 2,5-4 раза, соответственно, по отношению к интактным крысам ( $p < 0,05$ ; рис. 56-В).

Пролиферация и созревание СЯ-нейтрофилов у крыс с эутиреозом снижалась в 2 раза, а у крыс с гипотиреозом - в 2,5 раза, в сравнении с интактными крысами ( $p < 0,05$ ; рис. 57).

Представленные данные свидетельствуют, что на 2 сутки после иммобилизации, независимо от тиреоидного статуса, в ККМ происходило опустошение депо зрелых нейтрофилов в результате снижения скорости нейтрофилопоэза одновременно с усиленной миграцией этих клеток в периферическую кровь.

У крыс с эутиреозом к 7 суткам эксперимента в красном костном мозге численность клеток нейтрофильного ростка и пролиферация бластных форм оказались на уровне интактных животных. Однако, созревание данных клеток было по-прежнему заторможенным в сравнении с нормой (рис. 57).

Таблица 16 - Показатели нейтрофилопоза и количество нейтрофилов в периферической крови у стрессированных крыс с гипотиреозом и эутиреозом, получавших и не получавших даларгин  
( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Груп. жив	Сроки набл. (сутки)	Нейтрофилопоз (из 1000 клеток, %)						Абсолютное кол-во нейтрофилов в периф. крови ( $\cdot 10^9$ /л)		Общее количество нейтрофилов ( $\cdot 10^9$ /л)
		МЦ	ММЦ	ПЯ	СЯ	ИП	ИС	ПЯ	СЯ	
Инт.	-	18,33 $\pm$ 5,4	22,0 $\pm$ 3,8	62,0 $\pm$ 8,8	31,0 $\pm$ 7,6	77,0 $\pm$ 11,6	141,8 $\pm$ 20,0	0,02 $\pm$ 0,02	2,1 $\pm$ 0,23	2,1 $\pm$ 0,12
S	2	9,8 $\pm$ 0,9 <sup>3</sup>	11,6 $\pm$ 1,9 <sup>1</sup>	36,8 $\pm$ 3,6 <sup>13</sup>	12,8 $\pm$ 1,1 <sup>13</sup>	38,5 $\pm$ 5,0 <sup>1</sup>	72,4 $\pm$ 5,6 <sup>13</sup>	0,10 $\pm$ 0,10	4,2 $\pm$ 0,5 <sup>1</sup>	4,3 $\pm$ 0,3 <sup>1</sup>
	7	16,7 $\pm$ 1,2	24,5 $\pm$ 1,4 <sup>13</sup>	44,5 $\pm$ 2,1 <sup>13</sup>	23,3 $\pm$ 2,3 <sup>3</sup>	64,9 $\pm$ 2,2 <sup>3</sup>	108,0 $\pm$ 5,0	0,09 $\pm$ 0,05	2,61 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,25
GS	2	11,4 $\pm$ 0,8 <sup>3</sup>	12,7 $\pm$ 1,13 <sup>1</sup>	24,3 $\pm$ 4,9 <sup>12</sup>	10,3 $\pm$ 3,4 <sup>13</sup>	31,2 $\pm$ 4,7 <sup>1</sup>	55,3 $\pm$ 9,7 <sup>1,3</sup>	0,02 $\pm$ 0,02	2,1 $\pm$ 0,23 <sup>2</sup>	2,1 $\pm$ 0,11 <sup>3</sup>
	7	13,3 $\pm$ 1,3	11,7 $\pm$ 3,4	7,5 $\pm$ 1,4 <sup>12</sup>	14,0 $\pm$ 3,8 <sup>3</sup>	21,2 $\pm$ 5,9 <sup>13</sup>	49,5 $\pm$ 10,4 <sup>13</sup>	0	12,83 $\pm$ 1,1 <sup>13</sup>	1,05 $\pm$ 0,2 <sup>1,3</sup>
	28	24,6 $\pm$ 7,4	19,0 $\pm$ 2,1	73,4 $\pm$ 9,4	46,2 $\pm$ 5,8	70,7 $\pm$ 6,8	198,0 $\pm$ 24,4	0	9,4 $\pm$ 1,8	1,33 $\pm$ 0,25 <sup>1</sup>
ГСД	2	16,8 $\pm$ 1,7 <sup>2</sup>	15,6 $\pm$ 1,9	21,2 $\pm$ 4,1 <sup>12</sup>	31,0 $\pm$ 3,4 <sup>2</sup>	40,5 $\pm$ 4,5 <sup>1</sup>	103,3 $\pm$ 9,2 <sup>2</sup>	0,04 $\pm$ 0,03	3,15 $\pm$ 0,7	3,4 $\pm$ 0,35 <sup>1</sup>
	7	16,4 $\pm$ 2,9	14,0 $\pm$ 2,0	9,8 $\pm$ 0,8 <sup>12</sup>	43,4 $\pm$ 3,6 <sup>2</sup>	38,4 $\pm$ 4,8 <sup>12</sup>	120,4 $\pm$ 11,0	0,02 $\pm$ 0,02	2,23 $\pm$ 0,4	2,25 $\pm$ 0,2

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> - отличие от стрессированных крыс с эутиреозом (S), при  $p < 0,05$

<sup>3</sup> - отличие от стрессированных крыс с гипотиреозом, получавших даларгин (ГСД), при  $p < 0,05$

МЦ – миелоциты, ММЦ – метамиелоциты, ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы, СЯ – сегментоядерные нейтрофилы

ИП – индекс пролиферации, ИС – индекс созреваия

GS – крысы с гипотиреозом, после иммобилизационного стрессорного воздействия.



Кроме того, у крыс с гипотиреозом после иммобилизационного стресс-воздействия к 7 суткам наблюдения выявлено замедление ИП и ИС нейтрофилов, поэтому количество клеток нейтрофильного ростка была невысокой. Через месяц исследования (28 сутки) ИП бластных клеток не отличался от интактных крыс, а ИС наоборот, ускорился и превышал в 1,4 раза норму ( $p < 0,05$ , рис. 57).

Таким образом, можно резюмировать, что:

- у нестрессированных гипотиреоидных крыс в периферической крови количество лейкоцитов не отличалось от нормального значения, тогда как у стрессированных гипотиреоидных крыс к 7 суткам наблюдения развивалась кратковременная лейкопения, в отличие от лейкоцитоза при эутиреозе;

- у крыс с гипотиреозом в периферической крови количество базофилов было в пределах нормы, при этом в ККМ численность клеток базофильного ростка возрастала, причем у нестрессированных крыс – постоянно до 28 суток наблюдения, а у стрессированных крыс – кратковременно, в отличие от уменьшения его количества при эутиреозе;

- с 7 суток наблюдения у гипотиреоидных крыс в периферической крови обнаружена эозинопения, которая у нестрессированных крыс имеет устойчивый характер, при этом не уменьшала депо эозинофилов и не активировала эозинофилопоз, тогда как у стрессированных крыс она носит временный характер и сопровождалась подавлением эозинофилопоза (в отличие от стресс-индуцированной эозинопении при эутиреозе, которая развивалась в первые сутки, истощала депо зрелых эозинофилов и компенсаторно активировала эозинофилопоз);

- динамика количества нейтрофилов в периферической крови у нестрессированных гипотиреоидных крыс проявила волнообразный характер (с преимуществом периодов нейтропении) и характеризовалась высоким содержанием палочкоядерных (ПЯ)-нейтрофилов, возрастанием в ККМ резерва зрелых нейтрофилов. В то время как у стрессированных гипотиреоидных

крыс выявлена кратковременная нейтрофилия, переходящая в устойчивую нейтропению, где не обнаружены ПЯ-нейтрофилы вследствие замедления нейтрофилопоэза, истощения резерва зрелых нейтрофилов, которые восстанавливались только к 28 суткам наблюдения.

В заключении можно отметить, что в комплексе полученные результаты позволяют считать дефицит энергии в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов причиной выявленных различий в составе гранулоцитов периферической крови и их реакций на иммобилизационное стресс-воздействие, который может в некоторой мере компенсировать недостаток энергии за счет метаболических влияний катехоламинов и глюкокортикоидов.

### **2.2.3.3 Влияние даларгина на миелоидное звено системы крови у нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс**

После 10-ти дневного курса инъекций даларгина нестрессированным крысам с гипотиреозом на 2-е и 7-е сутки наблюдения обнаружено снижение в крови количества лейкоцитов в 1,5-1,2 раза, соответственно, по отношению к крысам без коррекции даларгином ( $p < 0,05$ ; рис. 58; табл. 17).

Возможно, это связано с миграцией лейкоцитов в ткани для устранения структурных нарушений в органах. При этом к концу наблюдения (28 суток) выявлено возрастание численности данных клеток до уровня крыс, не получавших даларгин, и оказалось в 1,3 раза меньше нормы (рис. 58).

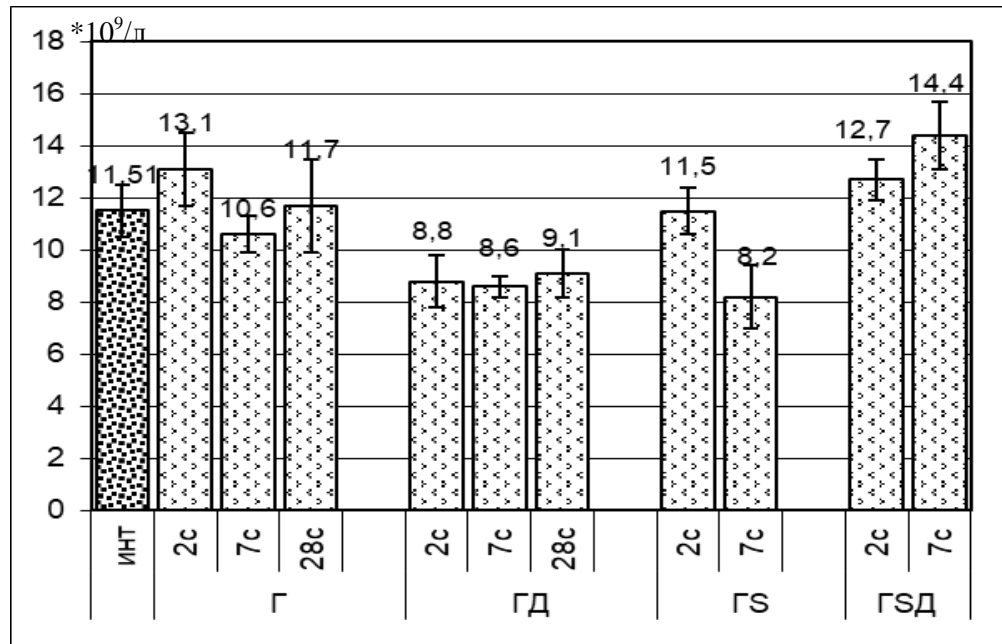


Рисунок 58 – Динамика численности лейкоцитов (\*10<sup>9</sup>/л) в периферической крови у нестрессированных (Г) и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (ГС), с коррекцией (ГСД, ГД) и без коррекции (ГС, Г) даларгином

У крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стрессорному воздействию получавших и не получавших даларгин на 2-е сутки наблюдения в периферической крови изменений количества лейкоцитов не обнаружено. Однако, к 7 суткам эксперимента численность данных клеток возросла в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 58), по отношению к стрессированным крысам, без коррекции даларгином и проявила тенденцию к повышению в сравнении с интактными крысами.

Полученные данные позволяют резюмировать, что в/м инъекции даларгина нестрессированным гипотиреоидным крысам вызывают устойчивую лейкопению, тогда как у стрессированных крыс с гипотиреозом под влиянием даларгина наблюдалось возрастание численности лейкоцитов с тенденцией к лейкоцитозу, который у крыс с эутиреоидным статусом при стресс-реакции был ярко выражен.

Таблица 17 - Показатели периферической крови у нестрессированных крыс с гипотиреозом, получавших даларгин

(\*10<sup>12</sup>/л, M±m, n=10 в каждом сроке)

Группа животных	Сроки наблюдения	Показатели					
		Осмотическая резистентность эритроцитов	Эритроциты	Анизоцитоз			Лейкоциты
				Нормоциты (7-8 мкм)	Микроциты (<7 мкм)	Макроциты (>8 мкм)	
Интактные крысы		5,1±0,4	5,3±0,2	3,9±0,005	0,5±0,006	0,93±0,008	11,8±1,01
Г	2 сутки	2,4±0,7 <sup>1,2</sup>	6,3±0,4	4,2±0,9	0,7±0,1 <sup>1</sup>	1,2±0,3	13,1±1,4
	7 сутки	2,4±0,4 <sup>1</sup>	6,5±0,2 <sup>1</sup>	6,02±0,3 <sup>1</sup>	0,09±0,05 <sup>1</sup>	0,3±0,04 <sup>1</sup>	10,6±0,7
	28 сутки	2,5±0,5 <sup>1</sup>	6,3±0,13 <sup>1</sup>	4,5±0,3	1,04±0,1 <sup>1</sup>	0,7±0,2 <sup>1</sup>	11,7±1,8
ГД	2 сутки	0,7±0,25 <sup>2</sup>	5,5±0,2 <sup>2</sup>	4,2±0,2	0,5±0,2	0,5±0,2 <sup>1,2</sup>	8,8±0,1 <sup>2</sup>
	7 сутки	0,2±0,05 <sup>2</sup>	6,4±0,3 <sup>1</sup>	4,0±0,13	0,6±0,1 <sup>1,2</sup>	0,6±0,1 <sup>1,2</sup>	8,6±0,4 <sup>1,2</sup>
	28 сутки	3,6±0,9	6,5±0,5 <sup>1</sup>	3,8±0,3	0,14±0,04 <sup>1,2</sup>	1,2±0,3 <sup>1,2</sup>	9,1±0,9 <sup>1</sup>

Примечания:

<sup>1</sup>- отличие от интактных крыс при p < 0,05

<sup>2</sup>— отличие от крыс с гипотиреозом (Г), при p < 0,05

Г – крысы с гипотиреозом,

ГД - крысы с гипотиреозом, с коррекцией даларгином.

**У нестрессированных крыс с гипотиреозом** после введения даларгина в крови на 2-е сутки наблюдения количество эозинофилов оказалось в 3,3 раза ( $p < 0,05$ ) меньше, чем у аналогичных животных, не получавших даларгин. К 7 суткам наблюдения численность данных клеток возрастала и к 28 суткам исследования была в диапазоне нормы, при этом в 1,6 раза превышала значение у крыс, не получавших даларгин ( $p < 0,05$ ; рис. 59).

**У стрессированных гипотиреоидных крыс** после введения даларгина на 2-е сутки наблюдения отмечено уменьшение в крови численности эозинофилов в 2,2 раза. К 7 суткам эксперимента количество данных клеток оказалось на уровне значения интактных крыс, при этом в 2,3 раза превышало значение аналогичных животных, не получавших даларгин ( $p < 0,05$ ; рис. 59).

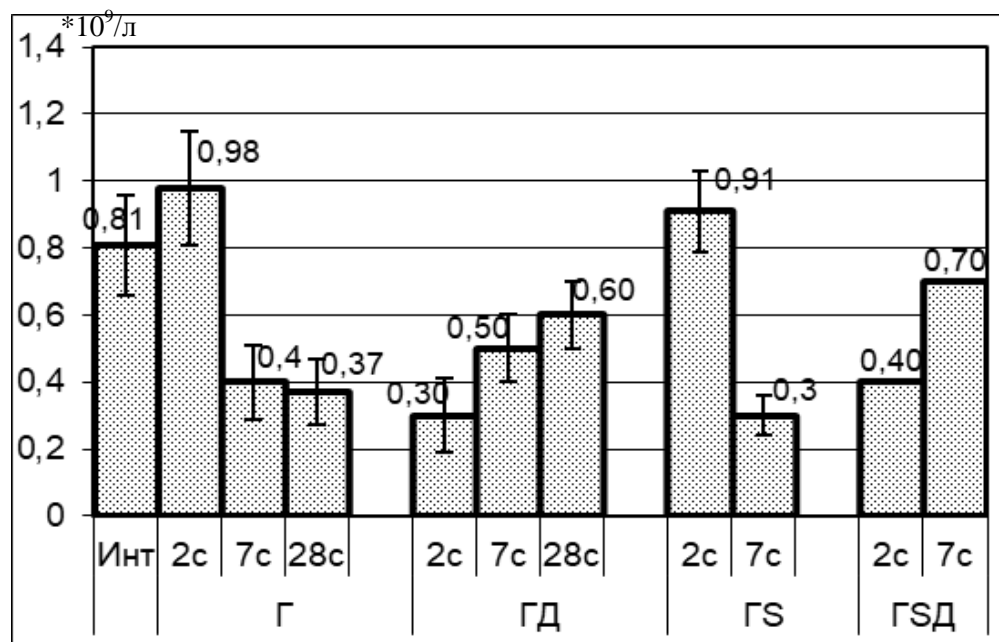


Рисунок 59 - Изменение численности эозинофилов (\*10<sup>9</sup>/л) в периферической крови у нестрессированных и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом, получавших и не получавших даларгин

Обозначения: ГД – крысы с гипотиреозом, с введением даларгина; ГСД - стрессированные крысы с гипотиреозом, с введением даларгина; Г – нестрессированные крысы с гипотиреозом, без коррекции даларгином; ГС - стрессированные крысы с гипотиреозом, не получавшие даларгин

Полученные результаты свидетельствуют, что даларгин у нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс вызывал кратковременную эозинопению с последующей нормализацией численности эозинофилов.

У нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс после введения даларгина количество базофилов в крови не выявлялись.

В периферической крови количество (СЯ)-нейтрофилов у нестрессированных крыс с гипотиреозом после инъекций даларгина не отличалось от значения интактных крыс на протяжении всего исследования (28 суток). Из этого следует, что даларгин сдерживал развитие нейтропении на 2-е сутки наблюдения и нейтрофилии к 7 суткам эксперимента ( $p < 0,05$ ; рис. 60).

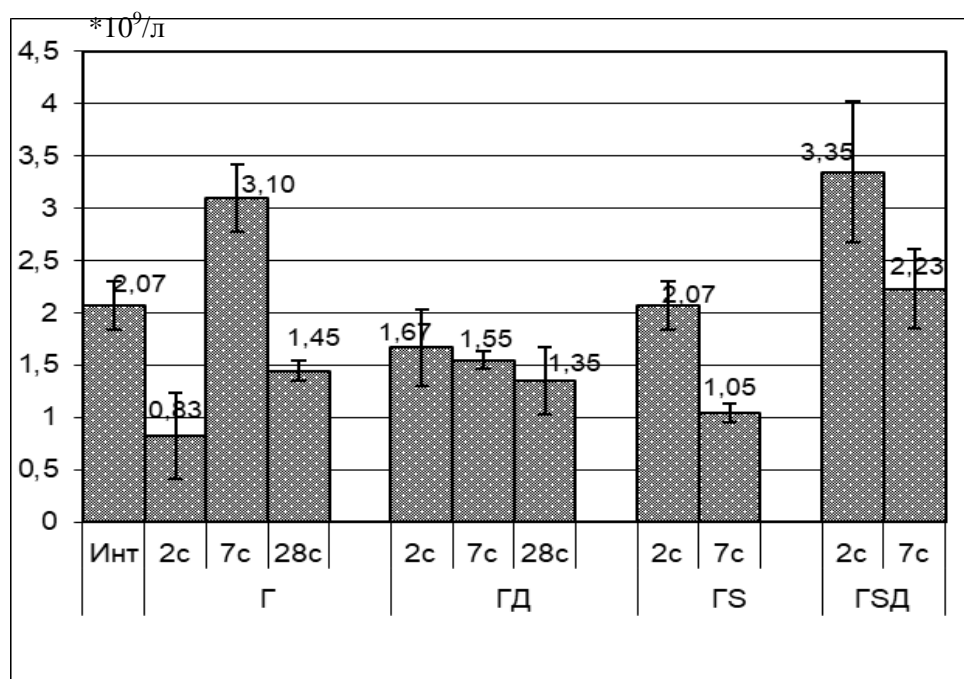


Рисунок 60 - Количественный состав сегментоядерных нейтрофилов (\*10<sup>9</sup>/л) в крови

Обозначения: ГД – гипотиреоидные крысы, получавшие даларгин; ГСД – гипотиреоидные крысы после иммобилизации, получавшие даларгин; Г – гипотиреоидные крысы, не получавшие даларгин; ГС – гипотиреоидные крысы после иммобилизации, не получавшие даларгин

*У нестрессированных крыс с гипотиреозом* численность палочкоядерных (ПЯ) -нейтрофилов в периферической крови изменялась волнообразно: на 2-е сутки наблюдения снизилась в 3,3 раза (табл. 15), к 7 суткам эксперимента выявлено возрастание в 2,5 раза, а на 28 сутки отмечено вновь его уменьшение в 2,3 раза до нормального значения.

*У крыс с гипотиреозом после иммобилизационного стресс-воздействия* введение даларгина привело на 2-е и 7-е сутки наблюдения к увеличению в периферической крови количества СЯ-нейтрофилов в 1,5-2 раза, соответственно, до уровня интактных крыс, в отличие от стрессированных животных без коррекции даларгином ( $p < 0,05$ ; рис. 60).

В крови у нестрессированных крыс с гипотиреозом на 2-е сутки наблюдения численность ПЯ-нейтрофилов после введения даларгина проявило тенденцию к возрастанию. К 7 суткам снизилась и оставалась в диапазоне нормального значения, в сравнении со стрессированными гипотиреоидными крысами, без коррекции даларгином (табл. 15). Следует отметить, что к 7 и 28 суткам наблюдения данные клетки в крови не выявлялись.

Из полученных данных следует, что введение даларгина стрессированным гипотиреоидным крысам затормаживало возрастание в крови количества СЯ-нейтрофилов и исчезновение из крови ПЯ-нейтрофилов.

Таким образом, на фоне введения даларгина у нестрессированных гипотиреоидных крыс выявлена устойчивая лейкопения, тогда как у стрессированных крыс с гипотиреозом отмечено увеличение численности лейкоцитов с тенденцией к лейкоцитозу (характерному для стресс-реакции при эутиреозе). Однако, в данном случае даларгин не оказывал воздействия на количество базофилов в крови, но провоцировал у нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс кратковременную эозинпению, устраняющуюся к 28 суткам наблюдения.

После введения даларгина у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом выявлена разнонаправленная численность нейтрофилов

крови, так у нестрессированных гипотиреоидных крыс численность нейтрофилов (повышенное) и вариабельность данного показателя снизилось, тогда как у гипотиреоидных крыс, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию наоборот, количество нейтрофилов (пониженное) и вариабельность этого показателя возрастало. Исходя из полученных данных можно резюмировать, что введение даларгина ускоряло нормализацию количества нейтрофилов крови.

**Базофильный росток ККМ.** На протяжении всего исследования (28 суток) после инъекций даларгина гипотиреоидным крысам изменение количества клеток базофильного ростка не выявлено (рис. 61, табл. 12).

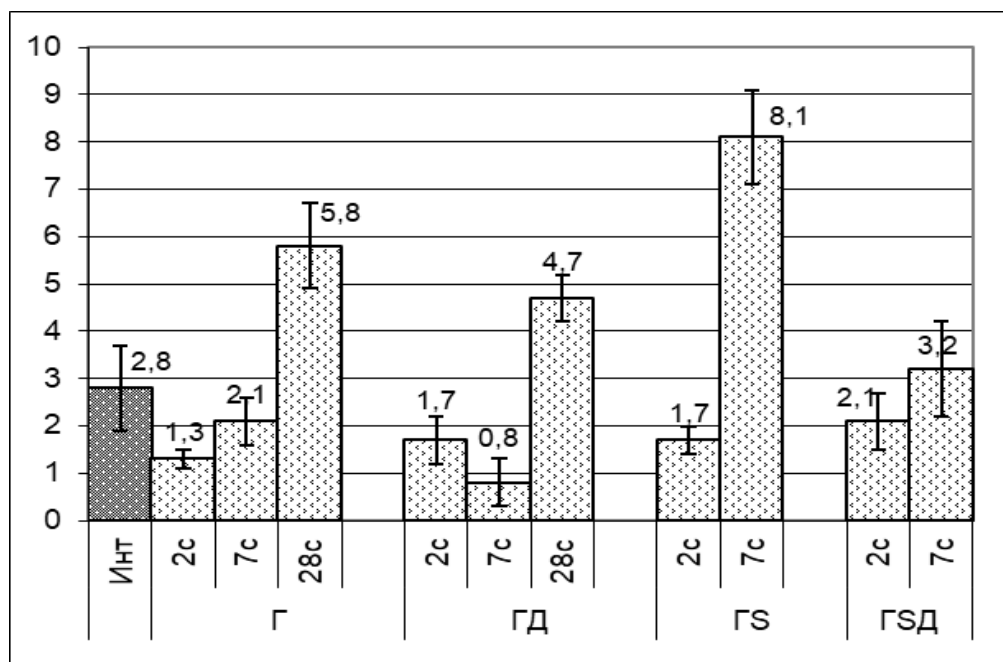


Рисунок 61- Количество клеток базофилопоза (на 1000 клеток)

Обозначения: ГД – гипотиреоидные крысы, с введением даларгина; ГСД – стрессированные крысы с гипотиреозом, с введением даларгина; Г – гипотиреоидные крысы, не получавшие даларгин; ГС – стрессированные крысы с гипотиреозом, не получавшие даларгин



Таблица 18 - Показатели базофило- и моноцитопоза и количество базофилов и моноцитов в периферической крови у стрессированных крыс с гипотиреозом и эутиреозом, получавших и не получавших даларгин ( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группы животных	Сроки наблюдения (сутки)	Клетки базофилопоза (из 1000 клеток)	Клетки моноцитопоза (из 1000 клеток)	Количество базофилов в перифер. крови ( $\cdot 10^9$ /л)	Абсол.-ое количество моноцитов в перифер. крови ( $\cdot 10^9$ /л)
Интакт.	-	$2,8 \pm 0,9$	$3,2 \pm 1,1$	0,0001	$0,08 \pm 0,04$
S	2	$1,2 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,7$	наблюдалось следо- вое количество клеток	$0,14 \pm 0,10$
	7	$1,5 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,4^3$		$0,09 \pm 0,05$
GS	2	$1,7 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,4$		$0,10 \pm 0,04$
	7	$8,0 \pm 1,0^{1,2,3}$	$1,5 \pm 0,2^2$		$0,05 \pm 0,03$
	28	$4,4 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,6$		$0,17 \pm 0,07$
GSD	2	$2,0 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,7$		$0,13 \pm 0,09$
	7	$3,2 \pm 1,0^3$	$1,2 \pm 0,2^2$		$0,0 \pm 0,05$

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> - отличие от стрессированных крыс с эутиреозом (S), при  $p < 0,05$

<sup>3</sup> - отличие от стрессированных крыс с гипотиреозом, получавших даларгин (GSD), при  $p < 0,05$

GS – крысы с гипотиреозом, подвергнутые иммобилизационному стрессорному воздействию.

После введения даларгина гипотиреодным крысам, подвергнутых им- мобилизационному стрессорному воздействию численность клеток базо- фильного ростка к 7 суткам наблюдения оказалось в 4 раза меньше ( $p < 0,05$ ), в сравнении с аналогичными животными, без коррекции даларгином и было на уровне интактных крыс (рис. 61). Из полученных данных следует, что вве- дение даларгина стрессированным гипотиреодным крысам предупреждает стресс-индуцированное повышение количества клеток базофильного ростка в ККМ, сохраняя их в диапазоне нормального значения.

**Эозинофильный росток** после инъекций даларгина у нестрессирован- ных крыс с гипотиреозом на 2-е сутки наблюдения не отличался по числен- ности миелоцитов (МЦ) и метамиелоцитов (ММЦ) от аналогичных живот- ных, не получавших даларгин, и оказался в 2 раза меньше нормального зна- чения. Однако к 28 суткам эксперимента численность ММЦ оставалось ниже нормы. Количество МЦ в условиях введения даларгина снижалось, при этом на 7-е сутки оказалось в 1,9 раза меньше, и к концу наблюдения (28 сутки) в 2,6 раза ниже, по отношению к крысам, без коррекции даларином ( $p < 0,05$ ; рис. 62; 63; табл. 13).

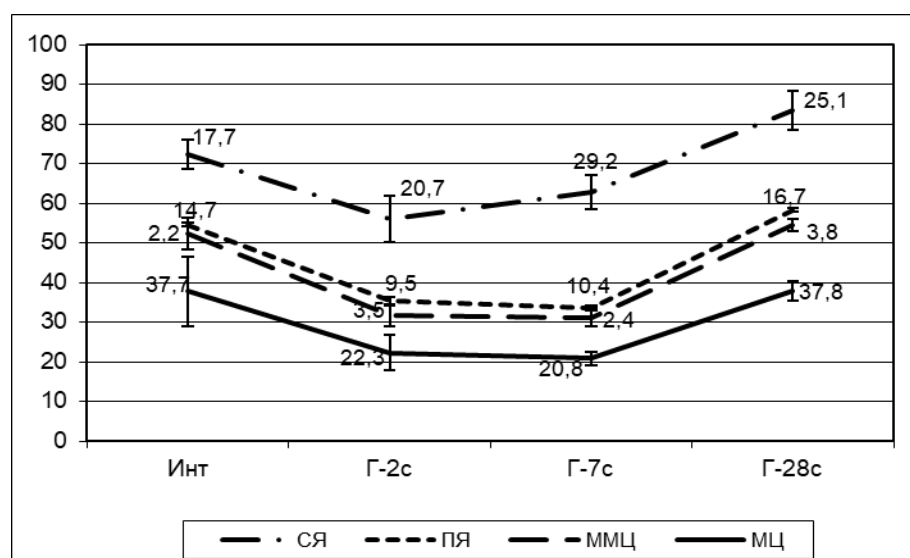


Рисунок 62 - Количество клеток эозинофилопозза у крыс с экспери- ментальным гипотиреозом, не получавших даларгин (Г), ( на 1000 клеток)

Обозначения: МЦ–миелоциты, ММЦ–метамиелоциты.

На протяжении всего эксперимента (28 суток) изменений численности ПЯ и СЯ-эозинофилов не обнаружено, данные клетки были в диапазоне нормы, но по отношению к аналогичным крысам, не получавшими даларгин, численность СЯ-эозинофилов снижалась: на 7-е сутки наблюдения в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), к 28 суткам в 1,5 раза (рис. 63).

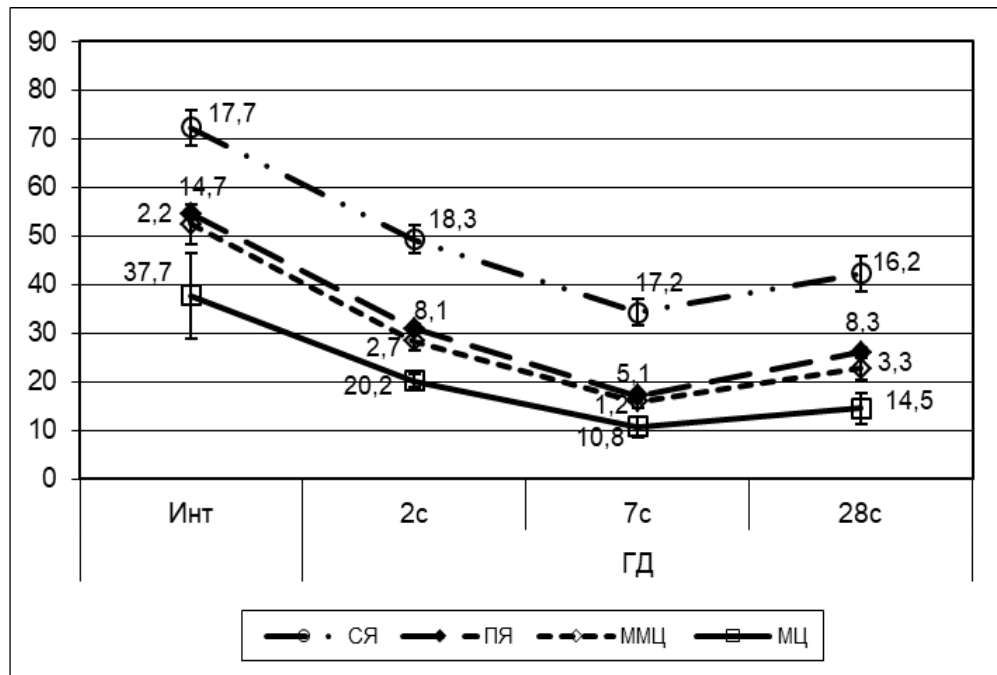


Рисунок 63 - Количество клеток эозинофилопозза у крыс с экспериментальным гипотиреозом, получавшие даларгин (ГД), (на 1000 клеток).

Обозначения: МЦ—миелоциты, ММЦ—метамиелоциты; ПЯ—палочкоядерные эозинофилы, СЯ—сегментоядерные эозинофилы.

*У нестрессированных крыс с гипотиреозом* индексы пролиферации (ИП) и созревания (ИС) клеток эозинофильного ростка после введения даларгина снижались: на 2-е сутки наблюдения в 1,9 раза, к 7 суткам в 1,7 раза в сравнении с животными, без инъекций даларгина, при этом на 28-е сутки наблюдения выявлена нормализация данных показателей (рис. 64).

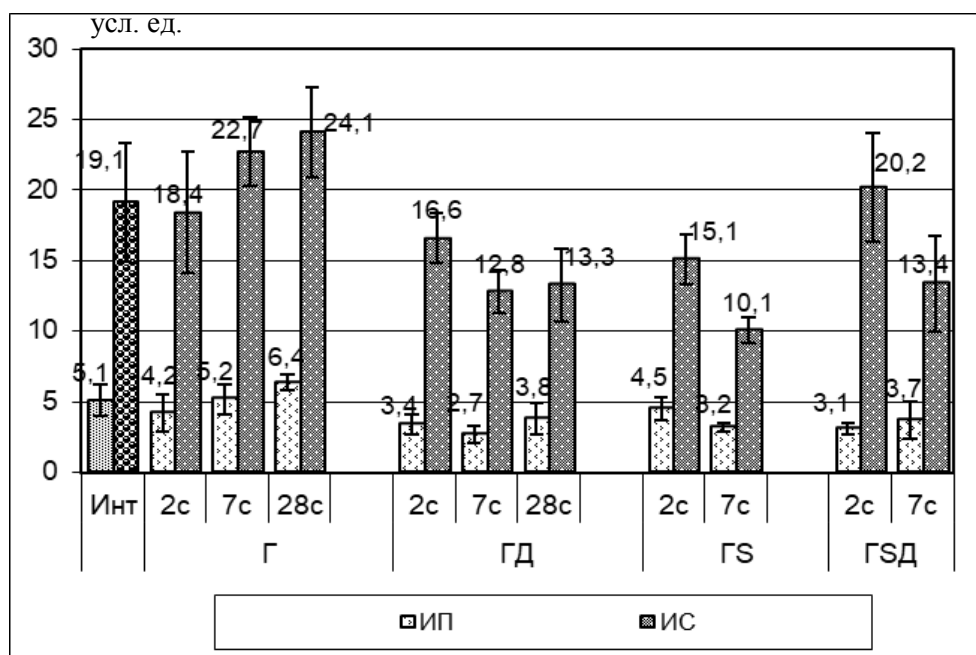


Рисунок 64 – Индексы пролиферации (ИП, усл. ед) и созревания (ИС, усл. ед) клеток эозинофилопоэза у нестрессированных (Г) и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (ГС), получавших (ГД и ГSD) и не получавших даларгин (Г и ГS)

В результате проведенного исследования выявлено, что введение дала- ргина нестрессированным крысам с гипотиреозом к 7 суткам наблюдения за- медляло эозинофилопоэз, при этом уменьшалась численность клеток эозино- фильного ростка в ККМ, которая оставалась сниженной до 28 суток экспери- мента независимо от нормализации индексов пролиферации и созревания.

**У крыс с гипотиреозом после иммобилизационного стресс- воздействия** инъекции дала- ргина не оказывали существенного влияния на показатели эозинофильного ростка, которые не проявили статистически зна- чимых отличий (за счет высокой вариабельности), а проявляли лишь тенден- цию к изменениям, в сравнении со стрессированными гипотиреоидными крысами, без коррекции дала- ргином.

Отличий количества МЦ у нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс не обнаружено, но оно оказалось у обеих групп в 2 раза меньше нормы. Численность ММЦ на 2-е сутки наблюдения у крыс, получавших даларгин, проявляла тенденцию к уменьшению (в 1,8 раза). К 7 суткам эксперимента количество данных клеток возрастало до уровня данного показателя у стрессированных животных, без коррекции даларгином (рис. 65, 66 табл. 13).

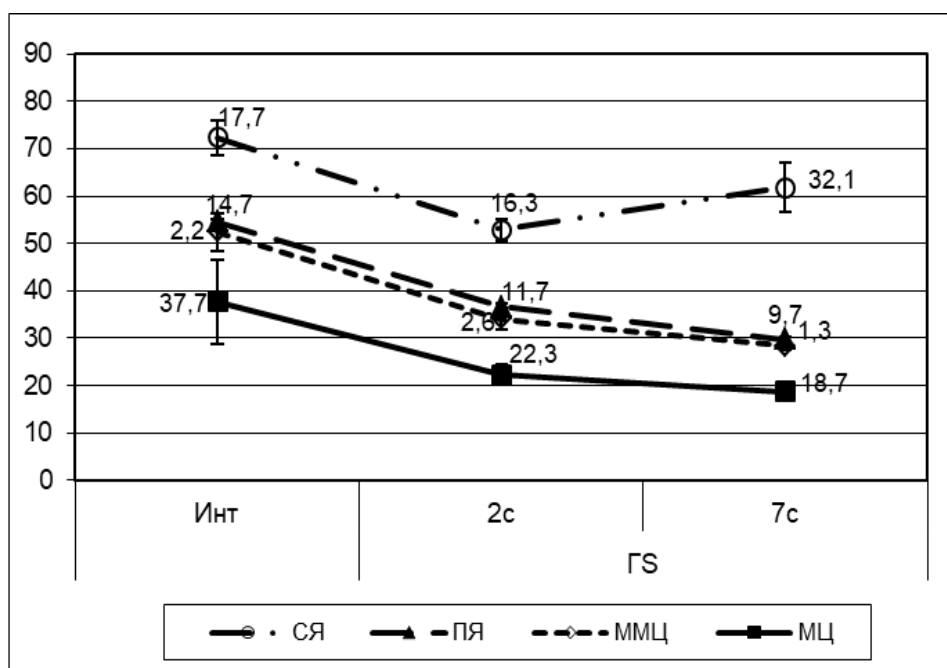


Рисунок 65 - Количество клеток эозинофилопозза у крыс с экспериментальным гипотиреозом подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию (ГС); (на 1000 клеток)

Обозначения: МЦ–миелоциты, ММЦ–метамиелоциты.

На 2-е сутки наблюдения у нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс в отношении численности ПЯ-эозинофилов отличий не выявлено. При этом к 7 суткам у крыс, получавших даларгин данный показатель проявил очень высокую вариабельность с тенденцией к возрастанию (в

6,6 раза, в отличие от крыс, не получавших даларгин и в 3,9 раза, в сравнении с интактными крысами) (рис. 65, 66).

После инъекций даларгина на 2-е сутки эксперимента отмечена тенденция к возрастанию численности СЯ-эозинофилов, к 7 суткам наблюдения – к снижению, но при этом сохранялась в диапазоне нормы (рис. 66).

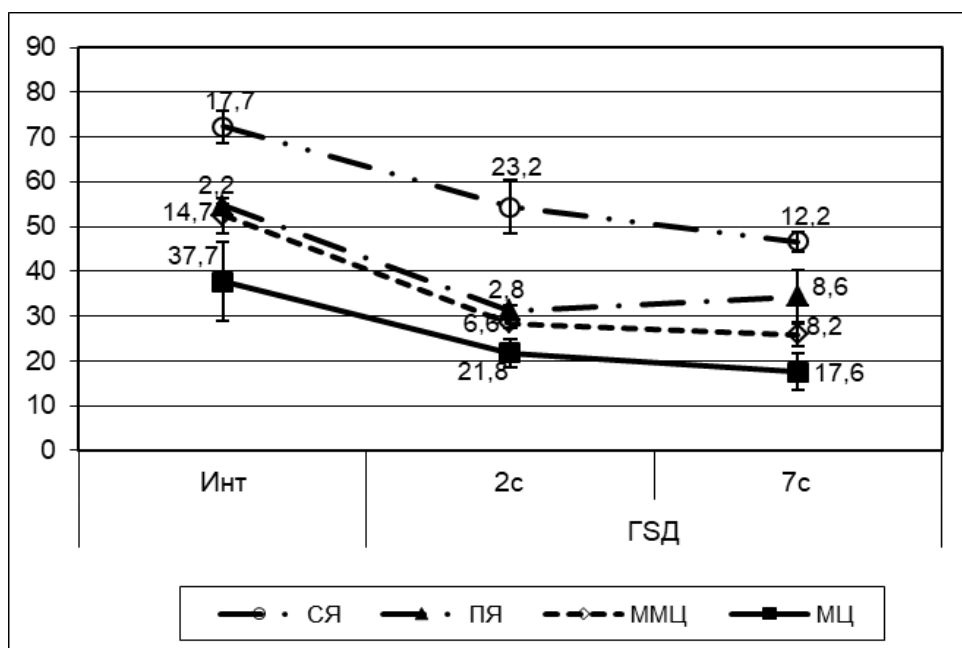


Рисунок 66 - Количество клеток эозинофилопоэза у стрессированных крыс с гипотиреозом, получавших даларгин (ГСД); (на 1000 клеток)

Обозначения: МЦ–миелоциты, ММЦ–метамиелоциты, ПЯ–палочкоядерные эозинофилы, СЯ–сегментоядерные эозинофилы.

Индексы пролиферации и созревания клеток эозинофильного ростка в течение всего исследования у стрессированных гипотиреоидных крыс, получавших даларгин, не отличались от данных показателей стрессированных крыс с гипотиреозом, не получавших даларгин, и оставались в диапазоне нормального значения (рис. 64; табл. 13).

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что инъекции даларгина гипотиреоидным крысам, после иммобилизационного стресс-

воздействия не оказывают существенного влияния на количество клеток эозинофильного ростка и не влияют на скорость эозинофилопоэза.

**Нейтрофильный росток.** У нестрессированных гипотиреоидных крыс с коррекцией даларгином на 2-е сутки эксперимента отмечена тенденция к возрастанию численности МЦ и ММЦ нейтрофильного ростка. Однако, с 7 суток наблюдения количество данных клеток снижалось и к 28 суткам оказалось в 2,2 и 1,6 раза меньше, в сравнении с аналогичными животными, без коррекции даларгином ( $p < 0,05$ ; рис. 67-А, табл. 15).

После введения даларгина на 2-е сутки наблюдения обнаружено возрастание количества ПЯ-нейтрофилов, и к 7 суткам эксперимента их оказалось в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) больше данного показателя у нестрессированных крыс с гипотиреозом, не получавших даларгин. К концу наблюдения, на 28-е сутки количество данных клеток снизилось в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), в сравнении с животными, без коррекции даларгином и оказалось в 3,3 раза ( $p < 0,05$ ) меньше нормального значения (рис. 67-В).

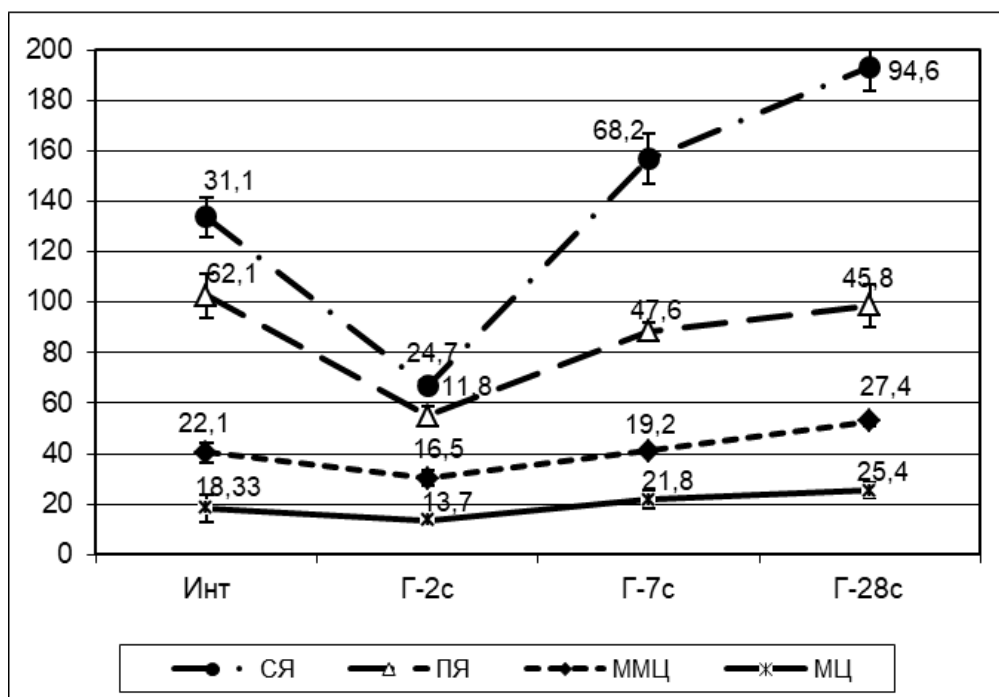
На 2-е и 7-е сутки исследования после коррекции даларгином выявлено увеличение в 8-1,5 раза соответственно, численности СЯ-нейтрофилов, в сравнении с крысами без коррекции даларгином.

К концу наблюдения (28 сутки) количество данных клеток снизилось в 2,8 раза до уровня интактных крыс ( $p < 0,05$ ; рис. 67-В).

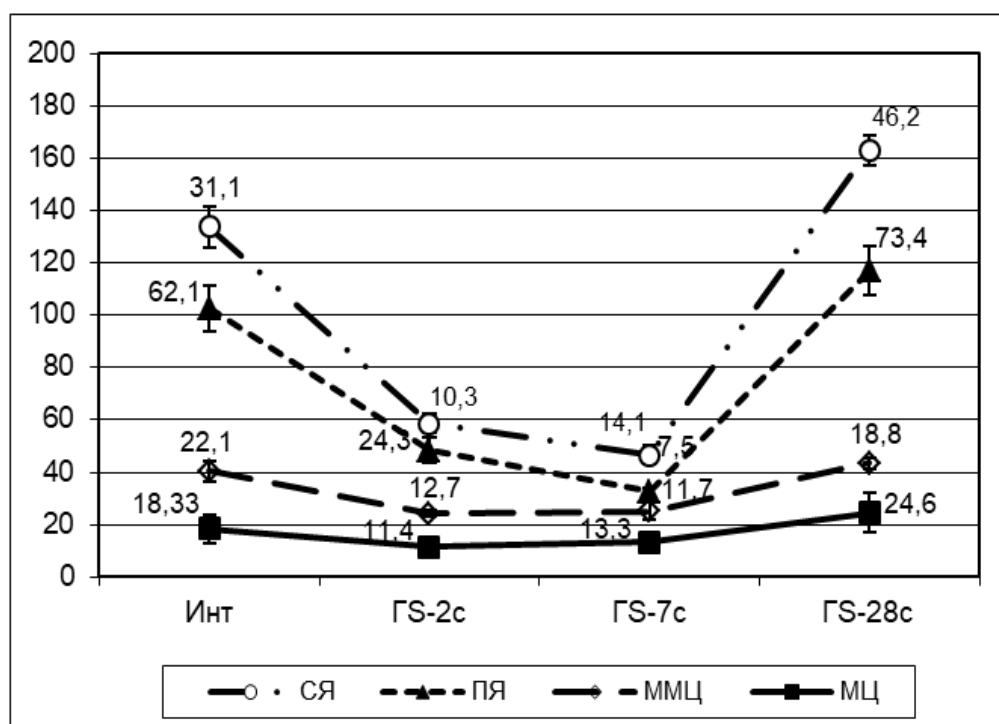
**У нестрессированных крыс с гипотиреозом** на 2-е и 7-е сутки наблюдения после инъекций даларгина скорость пролиферации клеток нейтрофильного ростка ускорилась в 2,7-1,5 раза, соответственно.

К 28 суткам эксперимента отмечено его торможение в 2,2 раза по отношению к аналогичным крысам, не получавшими даларгин, что было в 1,7 раза меньше нормального значения ( $p < 0,05$ ; рис. 68; табл. 15).

На 2-е сутки наблюдения обнаружено повышение ИС в 4,4 раза ( $p < 0,05$ ), в отличие от животных, без инъекций даларгином и превышение в 1,9 раза уровня данного показателя у интактных крыс ( $p < 0,05$ ).

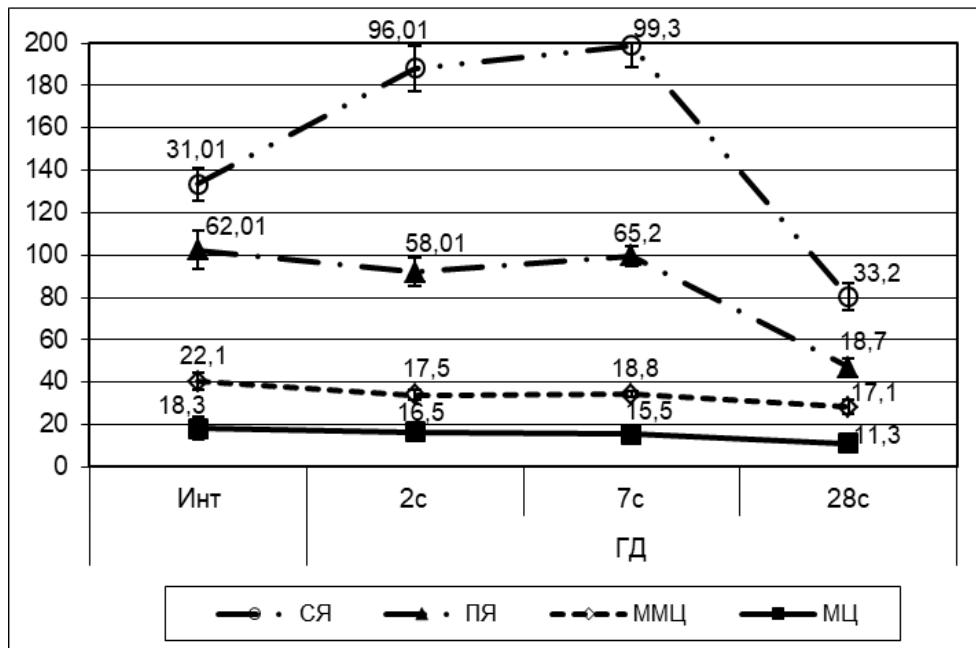


А

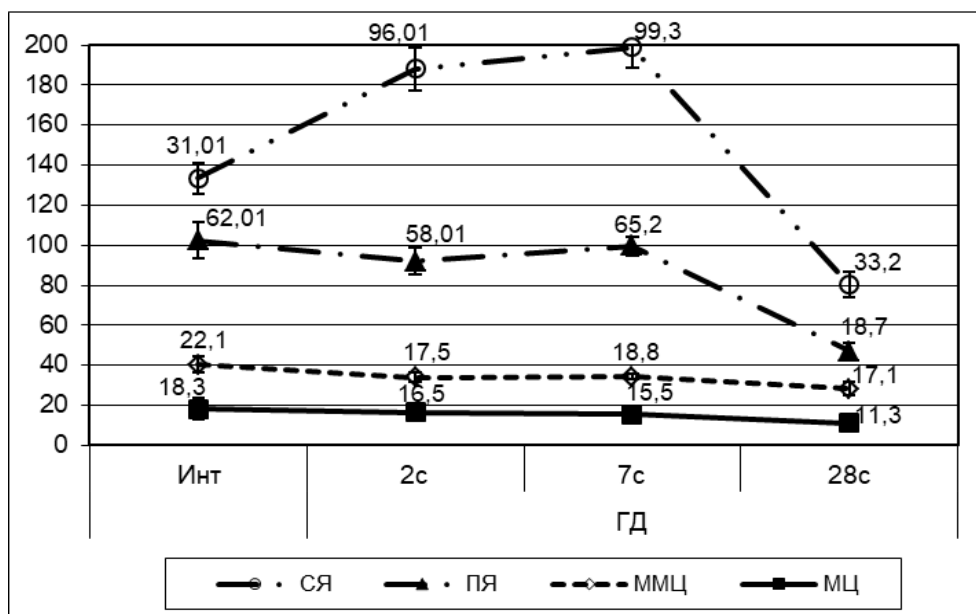


Б





В



Г

Рисунок 67 - Количество клеток нейтрофилопоза (на 1000 клеток)

Обозначения: А - крысы с гипотиреозом (Г); Б - гипотиреоидные крысы после иммобилизации (ГС); В - гипотиреоидные крысы с коррекцией даларгином (ГС); Г - гипотиреоидные крысы после иммобилизации с коррекцией даларгином (ГСД);

МЦ–миелоциты, ММЦ–метамиелоциты, ПЯ–палочкоядерные нейтрофилы, СЯ–сегментоядерные нейтрофилы

До 7-х суток наблюдения ИС продолжал увеличиваться у крыс, как получающих, так и не получающих даларгин, при этом без инъекций даларгином превысил в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) нормальное значение, тогда как на фоне введения даларгина в 2 раза ( $p < 0,05$ ).

У крыс, с коррекцией даларгином к 28 суткам исследования ИС проявил резкое уменьшение до уровня интактных крыс, тогда как у крыс без коррекции даларгином ИС продолжал увеличиваться и превышал в 1,9 раза нормальное значение ( $p < 0,05$ ; рис. 68).

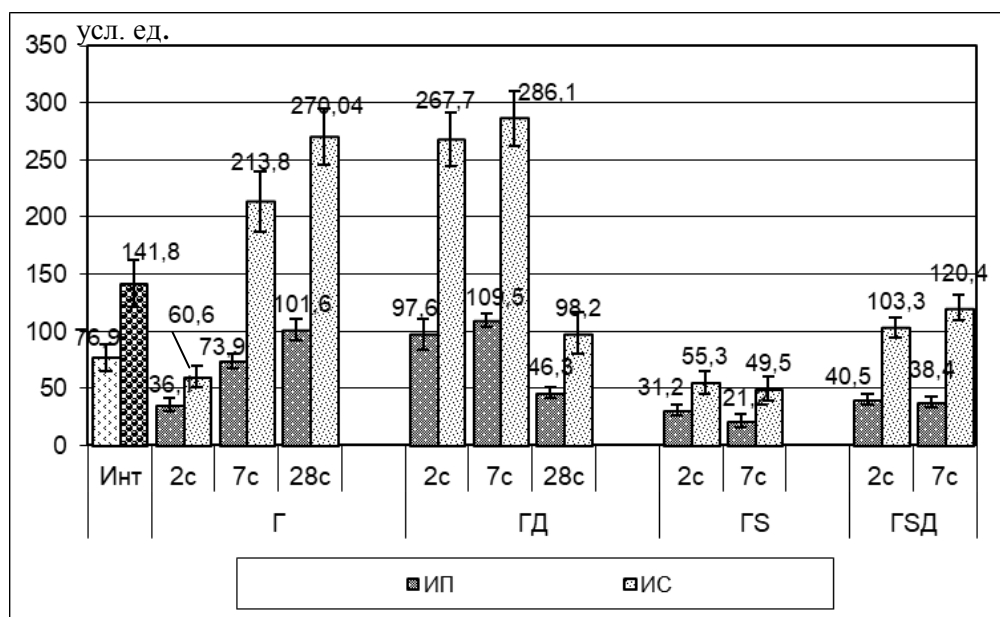


Рисунок 68 – Индексы пролиферации (ИП, усл. ед.) и созревания (ИС, усл. ед.) клеток нейтрофилопоза у нестрессированных и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом, получавших (ГД и ГSD) и не получавших даларгин (Г и GS) на 1000 клеток

Анализ полученных результатов свидетельствует, что даларгин у нестрессированных гипотиреозидных крыс активировал нейтрофилопоз (увеличивал ИП и ИС), но следует отметить, что данное влияние характерно только на период его введения, после прекращения которого нейтрофилопоз затормаживался, в основном за счет снижения пролиферации клеток (рис. 69).

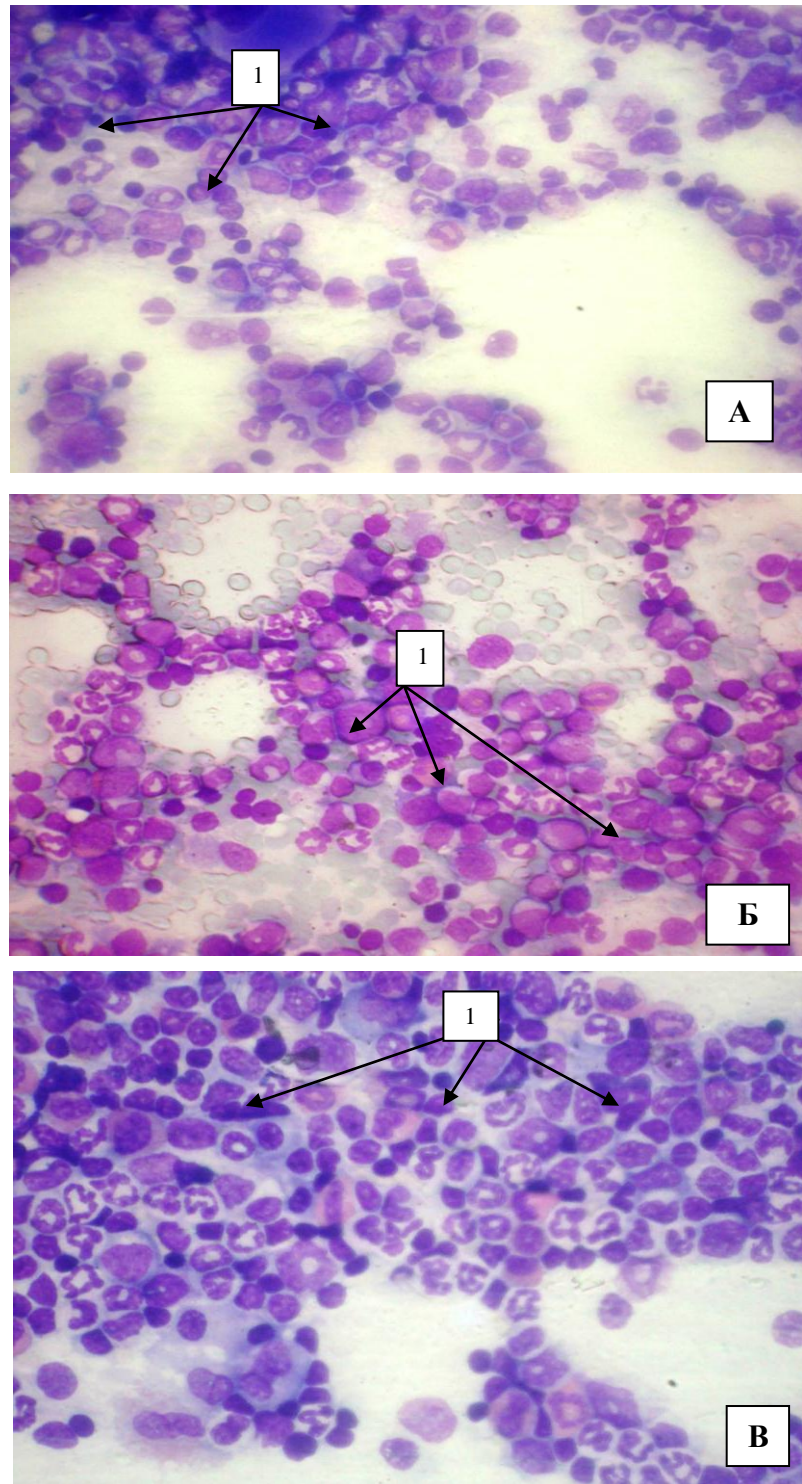


Рисунок 69 – Костномозговой резерв зрелых нейтрофилов у нестрессированных крыс с гипотиреозом.

Обозначения: А – мазок красного костного мозга интактных крыс; Б – мазок красного костного мозга крыс с гипотиреозом, не получавших даларгин; В – мазок красного костного мозга крыс с гипотиреозом, получавших даларгин. 1 – резерв нейтрофилов. Окраска мазков по Паппенгейму, ув. 900. ок.10, об.10.

**У стрессированных гипотиреоидных крыс** получавших и не получавших даларгин отличий в численности миелоцитов (МЦ) и метамиелоцитов (ММЦ) нейтрофильного ростка на 2-е и 7-е сутки наблюдения не обнаружено (рис. 67-Г; табл. 16).

В условиях введения даларгина у крыс с гипотиреозом после иммобилизационного стресс-воздействия на 2-е сутки наблюдения количество ПЯ-нейтрофилов проявило тенденцию к снижению, в сравнении с аналогичными крысами, не получавшими даларгин и оказалось в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) меньше нормального значения.

К 7 суткам эксперимента количество ПЯ-нейтрофилов проявило тенденцию к возрастанию, но, тем не менее, численность данных клеток было в 6,3 раза меньше нормы ( $p < 0,05$ ; рис. 67-Г).

На фоне введения даларгина на 2-е и 7-е сутки наблюдения обнаружено увеличение количества СЯ-нейтрофилов в 3 раза ( $p < 0,05$ ), в отличие от данного показателя аналогичных крыс, не получавших даларгин и было на уровне интактных крыс (рис. 67-Г, рис-В, табл. 16).

У стрессированных гипотиреоидных крыс выявлено ускорение пролиферации бластных клеток нейтрофильного ростка после инъекций даларгин. К 7 суткам наблюдения отмечено возрастание ИП в 1,8 раза, по отношению к аналогичным крысам, не получавших даларгин, но все же оказался в 2 раза меньше нормы ( $p < 0,05$ ; рис. 68; табл. 16).

На 2-е и 7-е сутки эксперимента скорость созревания ПЯ-нейтрофилов после введения даларгина ускорилась в 1,9-2,4 раза, соответственно, в отличие от стрессированных гипотиреоидных крыс, не получавших даларгин и была в диапазоне нормального значения (рис. 68).

Таким образом, из полученных данных следует, что у крыс с гипотиреозом после иммобилизационного стресс-воздействия введение даларгина активировало нейтрофилопоэз и увеличивало костномозговое депо зрелых нейтрофилов (рис. 69).

Результаты проведенного экспериментального исследования позволяют сделать следующее заключение:

1. У нестрессированных гипотиреоидных крыс инъекции даларгина вызывали стойкую лейкопению, тогда как у крыс с гипотиреозом после иммобилизационного стресс-воздействия наоборот, возрастала численность лейкоцитов с тенденцией к лейкоцитозу (который у крыс с эутиреоидным статусом при стрессе ярко выражен).

2. После введения даларгина нестрессированным и стрессированным гипотиреоидным крысам выявлена кратковременная эозинопения с последующей нормализацией численности эозинофилов, при этом количество клеток эозинофильного ростка и скорость эозинофилопоэза у гипотиреоидных крыс после иммобилизационного стрессорного воздействия не изменялись, а у нестрессированных крыс с гипотиреозом к 7 суткам наблюдения уменьшались.

3. В условиях введения даларгина у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом базофилы в крови не обнаружены, а количество клеток базофильного ростка в ККМ сохранялось в диапазоне нормального значения, т.е. даларгин предупреждал стресс-индуцированное увеличение базофильного ростка).

4. Введение даларгина гипотиреоидным крысам активировало нейтрофилопоэз, у нестрессированных крыс с гипотиреозом – кратковременно, при этом в крови наблюдалось снижение исходно повышенной численности нейтрофилов, тогда как у гипотиреоидных крыс после иммобилизационного стресс-воздействия данный эффект даларгина был устойчивым и сопровождался возрастанием исходно сниженного количества нейтрофилов в крови и костномозгового резерва этих клеток.

## 2.2.4 Структурно-функциональные изменения агранулоцитопоза и агранулоцитов периферической крови у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом и возможность их коррекции даларгином

### 2.2.4.1 Патоморфологические изменения в соотношении агранулоцитов периферической крови, центрального и периферического лимфопоза у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом

*У нестрессированных крыс с гипотиреозом* на 2-е сутки наблюдения в периферической крови количество моноцитов не выявлено. Однако, с 7 суток эксперимента и до конца наблюдения (28 сутки) численность данных клеток сохранялась на уровне интактных крыс (рис. 70).

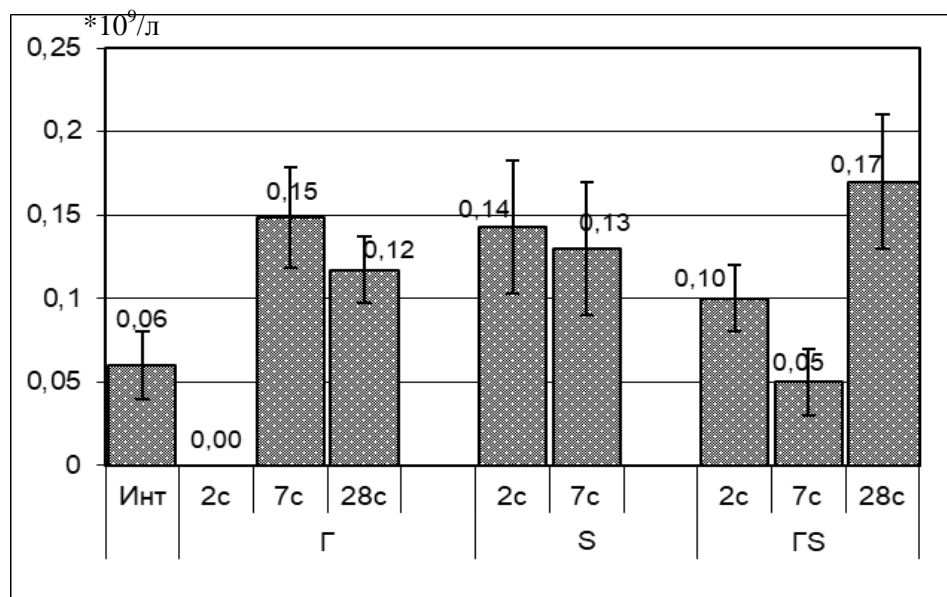


Рисунок 70 - Абсолютное количество моноцитов периферической крови (\*10<sup>9</sup>/л) у нестрессированных (Г), стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (GS), и с эутиреоидным статусом (S) на 100 клеток

Количество клеток моноцитарного ростка в ККМ у крыс с гипотиреозом на 2-е сутки наблюдения было в 2,7 раза меньше нормы ( $p < 0,05$ ).

К 7 суткам эксперимента численность данных клеток была в диапазоне нормального значения, но к 28 суткам наблюдения вновь снизилась и оказалась в 1,6 раза меньше, чем у интактных крыс ( $p < 0,05$ ; рис. 71).

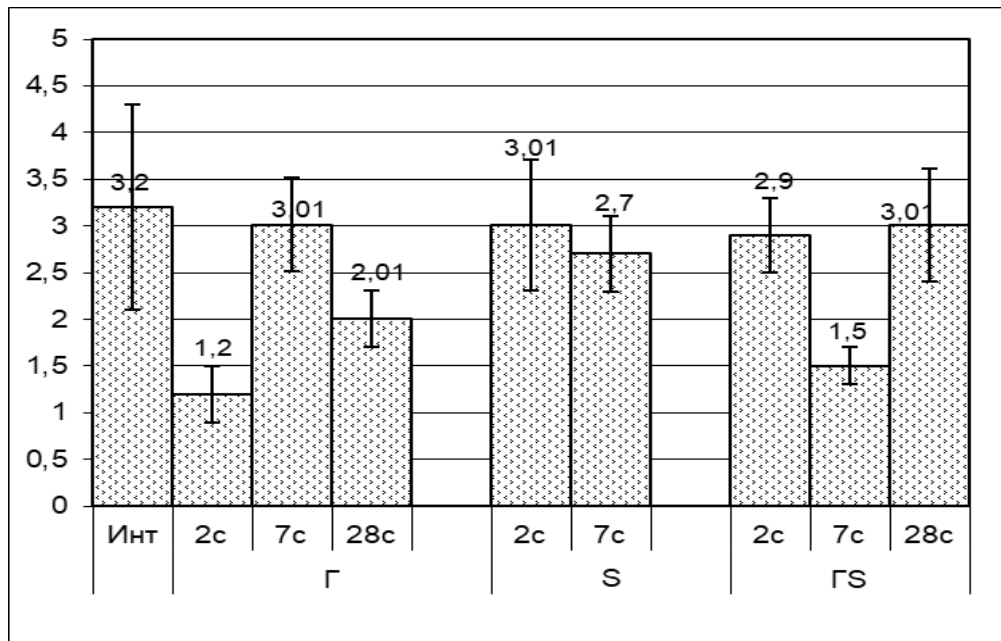


Рисунок 71 - Количество клеток моноцитопоза у нестрессированных (Г) и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (ГС) и с эутиреоидным статусом (S) на 1000 клеток

Таким образом, из представленных данных можно резюмировать, что в процессе моделирования экспериментального гипотиреоза, вызванного действием мерказолила и дефицита энергии, моноцитарный росток угнетался и истощался, что стало причиной исчезновения моноцитов из крови. После отмены мерказолила отмечено восстановление моноцитарного ростка и нормализация количества моноцитов в крови. Кроме того, дефицит энергии в организме, созданный из-за низкого содержания тиреоидных гормонов, препятствовал нормальной скорости моноцитопоза, что привело к снижению костномозгового депо моноцитов к концу эксперимента [79].

В нашем экспериментальном исследовании функциональное состояние моноцитарно-макрофагальной системы оценивали методом определения численности гемосидерина в белой пульпе (БП) селезенки. Данный метод позволяет косвенно выявить клетки способные фагоцитировать гемосидерин и элиминировать его из селезенки.

У нестрессированных крыс с гипотиреозом на протяжении месяца наблюдений (28 суток) масса БП селезенки не проявила существенных изменений и оставалась в пределах нормы, но при этом обнаружено пятикратное повышение количества гемосидерина в БП селезенки, в сравнении с интактными крысами ( $p < 0,05$ ; рис. 72; 73; табл. 19).

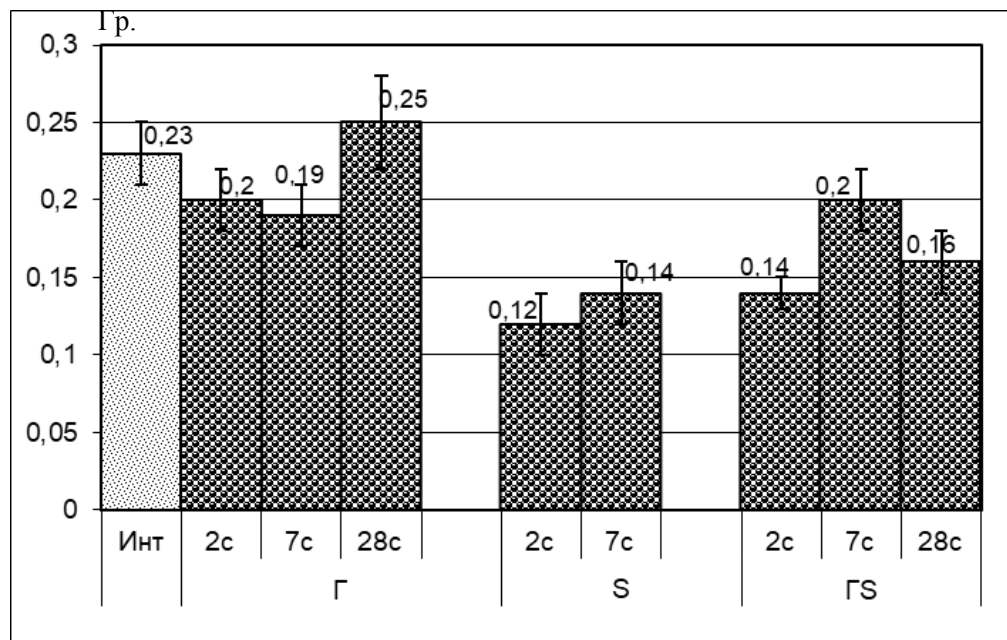


Рисунок 72 - Изменение массы белой пульпы селезенки (граммы) у нестрессированных (Г), стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (GS), и с эутиреозом (S)

Очевидно, что в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов клеткам моноцитарно-макрофагальной системы не удастся своевременно элиминировать гемосидерин из органа.



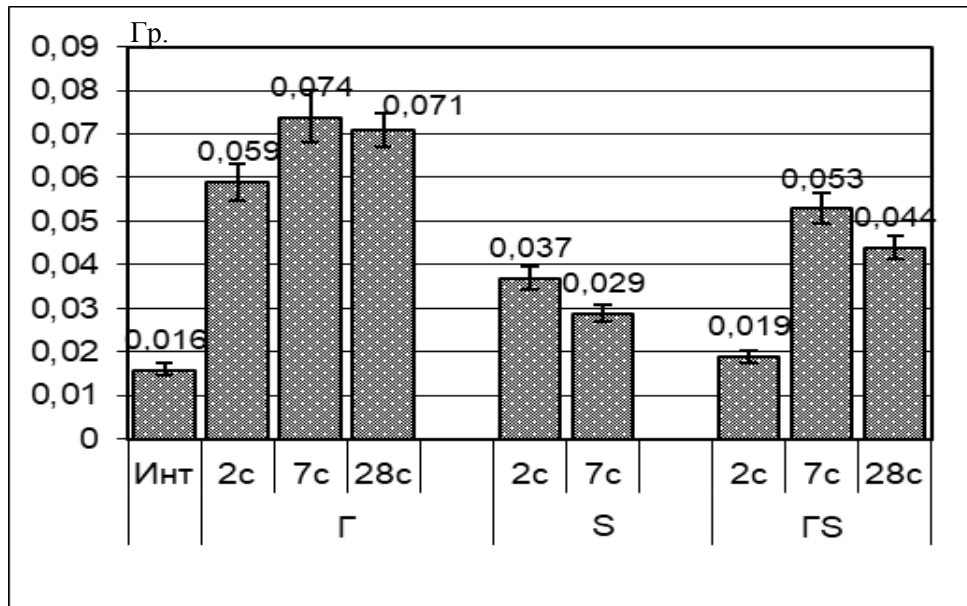


Рисунок 73 - Изменение массы гемосидерина (граммы) в белой пульпе селезенки у нестрессированных (Г), стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (GS), и с эутиреозом (S)

Таблица 19 – Показатели белой пульпы селезенки у нестрессированных крыс с гипотиреозом получавших и не получавших даларгин ( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группа животных	Сроки набл. (сутки)	Масса селезенки (мг)	Масса белой пульпы (граммы)	Селезеночное тельце (d-мкм)	Реактивный центр (d-мкм)	Масса гемосидерина (граммы)
Инт.		$0,97 \pm 0,11$	$0,23 \pm 0,02$	$296,8 \pm 9,1$	$164,9 \pm 6,8$	$0,016 \pm 0,0015$
Г	2	$0,94 \pm 0,06$	$0,2 \pm 0,02$	$216,1 \pm 10,4^1$	$111,5 \pm 6,1^1$	$0,059 \pm 0,0042^1$
	7	$1,11 \pm 0,007$	$0,19 \pm 0,02$	$255,0 \pm 5,7^1$	$104,3 \pm 3,5^1$	$0,074 \pm 0,0061^1$
	28	$1,22 \pm 0,1$	$0,25 \pm 0,03$	$213,6 \pm 5,2^1$	$87,6 \pm 2,3^1$	$0,071 \pm 0,0039^1$
ГД	2	$0,95 \pm 0,08$	$0,19 \pm 0,02$	$175,6 \pm 3,7^{1,2}$	$74,4 \pm 2,0^{1,2}$	$0,032 \pm 0,0021^{1,2}$
	7	$0,92 \pm 0,07^2$	$0,19 \pm 0,02$	$212,5 \pm 4,6^{1,2}$	$88,0 \pm 2,3^{1,2}$	$0,046 \pm 0,0032^{1,2}$
	28	$0,94 \pm 0,07$	$0,19 \pm 0,02^2$	$213,0 \pm 5,6^1$	$89,1 \pm 3,0^1$	$0,041 \pm 0,0017^{1,2}$

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> – отличие от крыс с гипотиреозом (Г), при  $p < 0,05$

Г – крысы с гипотиреозом,

ГД - крысы с гипотиреозом, получавшие даларгин.

В периферической крови количество лимфоцитов у крыс с гипотиреозом изменялось по-разному для различных популяций данных клеток.

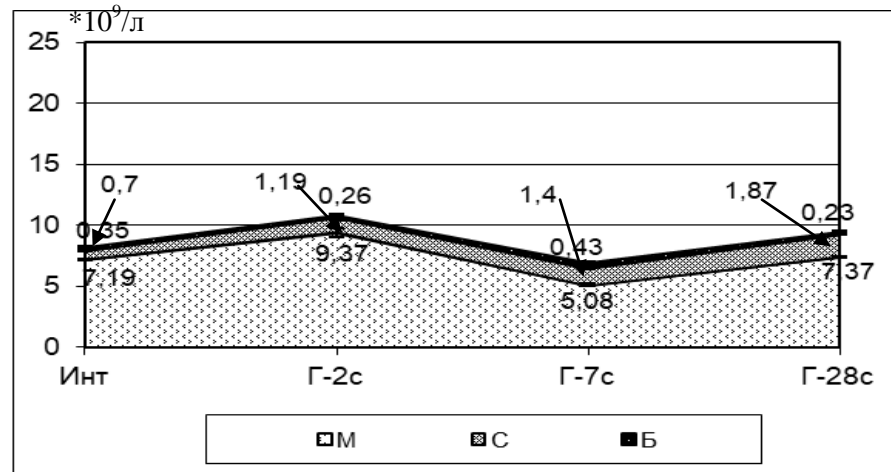
Так, на 2-е сутки наблюдения численность малых лимфоцитов в периферической крови оказалась в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) больше, чем у интактных крыс, затем выявлено их снижение в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) к 7 суткам эксперимента, а концу наблюдения (28 сутки) содержание малых лимфоцитов нормализовалось ( $p < 0,05$ ; рис. 74-А).

На протяжении всего исследования (28 суток) в периферической крови выявлено возрастание численности средних лимфоцитов, которая к концу наблюдения (28 сутки) превышала в 2,8 раза норму ( $p < 0,05$ ; рис. 74-А. табл. 20).

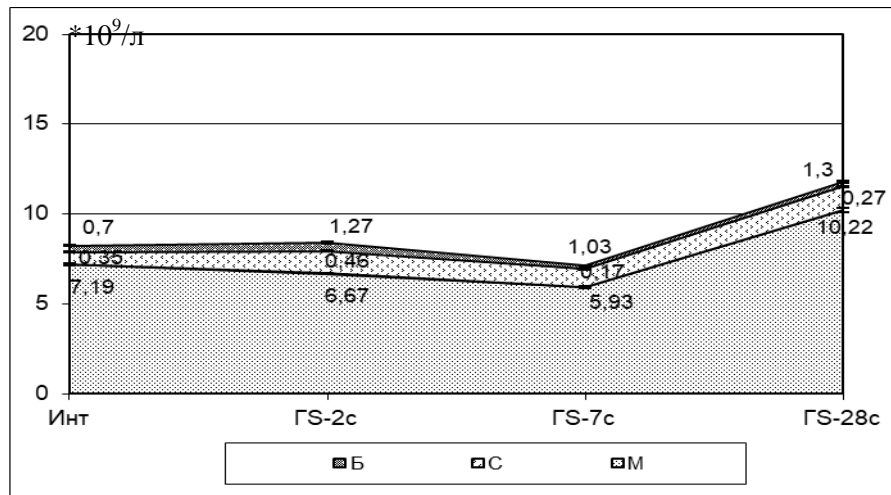
Динамика содержания больших лимфоцитов проявила волнообразный характер: на 2-е сутки наблюдения обнаружена тенденция к снижению, к 7 суткам – к возрастанию, в сравнении с нормой, и к концу эксперимента (28 сутки) вновь выявлено снижение, что было в 1,3 раза меньше, чем у интактных крыс ( $p < 0,05$ ; рис. 74-А; табл. 20).

Из анализа литературных источников известно, что лимфоциты - это самая разнородная популяция клеток периферической крови, каждая из которых выполняет специфические для нее функции. В свою очередь, такая разнородность популяций обеспечивает различные этапы созревания и дифференцировки лимфоцитов [327].

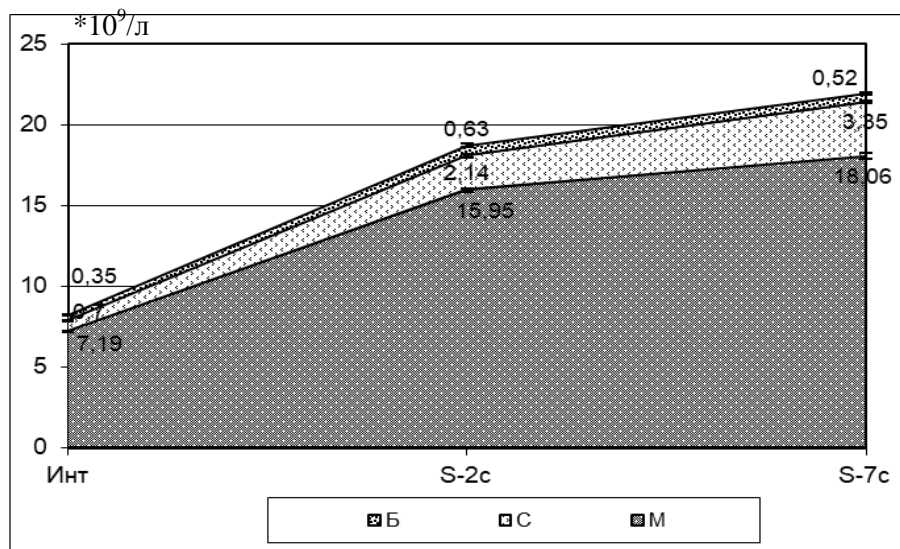
В тоже время в зависимости от функционального признака в популяции малых лимфоцитов различают Т-хелперы (образуются в вилочковой железе), Т- и В-лимфоциты памяти, образуются в лимфоузлах и селезенке [349].



А



Б



В

Рисунок 74 - Абсолютное количество лимфоцитов периферической крови (\*10<sup>9</sup>/л)

Обозначения: А - нестрессированные крысы с гипотиреозом (Г); Б - крысы с гипотиреозом после иммобилизации (ГS); В- крысы с эутиреоидным статусом (S); М – малые лимфоциты, С – средние лимфоциты, Б – большие лимфоциты

Таблица 20 - Показатели лимфопоэза и количество лимфоцитов в периферической крови у нестрессированных крыс с гипотиреозом получавших и не получавших даларгин  
( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Груп. жив.	Сроки набл. (сутки)	Лимфопоэз (из 1000 клеток, %)			Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови			Общее кол-во лимфоцитов ( $\cdot 10^9$ /л)
		малые	средние	большие	малые ( $\cdot 10^9$ /л)	средние ( $\cdot 10^9$ /л)	большие ( $\cdot 10^9$ /л)	
Интак	-	33,03 $\pm$ 3,8	7,8 $\pm$ 1,8	1,7 $\pm$ 0,6	7.4 $\pm$ 0.4	0,71 $\pm$ 0,05	0,35 $\pm$ 0,1	8,5 $\pm$ 0,2
Г	2	21,0 $\pm$ 4,4 <sup>1</sup>	2,5 $\pm$ 0,6 <sup>1</sup>	1,2 $\pm$ 1,0	9.4 $\pm$ 0.75 <sup>1</sup>	1,24 $\pm$ 0,3	0,31 $\pm$ 0,12	10,9 $\pm$ 0,4 <sup>1</sup>
	7	111,8 $\pm$ 21,0 <sup>1</sup>	22,8 $\pm$ 2,2 <sup>1</sup>	4,0 $\pm$ 0,95	5.1 $\pm$ 0.3 <sup>1</sup>	1,42 $\pm$ 0,2 <sup>1</sup>	0,42 $\pm$ 0,13	7,0 $\pm$ 0,2 <sup>1</sup>
	28	124,0 $\pm$ 9,7 <sup>1</sup>	21,6 $\pm$ 2,5 <sup>1</sup>	5,6 $\pm$ 1,2 <sup>1</sup>	7.5 $\pm$ 0.35	2,0 $\pm$ 0,3 <sup>1</sup>	0,3 $\pm$ 0,04	9,7 $\pm$ 0,23 <sup>1</sup>
ГД	2	58,3 $\pm$ 6,2 <sup>1,2</sup>	18,2 $\pm$ 2,4 <sup>1,2</sup>	5,2 $\pm$ 1,3 <sup>1,2</sup>	4.3 $\pm$ 0.9 <sup>1,2</sup>	0,7 $\pm$ 0,15	0,28 $\pm$ 0,11	5,25 $\pm$ 0,4 <sup>1,2</sup>
	7	74,5 $\pm$ 12,1 <sup>1</sup>	14,7 $\pm$ 1,8 <sup>1,2</sup>	4,7 $\pm$ 1,3	4.2 $\pm$ 0.2 <sup>1,2</sup>	1,9 $\pm$ 0,2 <sup>1</sup>	0,32 $\pm$ 0,06	6,4 $\pm$ 0,15 <sup>1</sup>
	28	83,7 $\pm$ 10,7 <sup>1,2</sup>	11,7 $\pm$ 2,8 <sup>2</sup>	3,5 $\pm$ 1,2	6.13 $\pm$ 0.5 <sup>2</sup>	0,85 $\pm$ 0,22 <sup>2</sup>	0,08 $\pm$ 0,03 <sup>1,2</sup>	7,1 $\pm$ 0,25 <sup>1,2</sup>

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> – отличие от крыс с гипотиреозом (Г), при  $p < 0,05$

Г – крысы с гипотиреозом,

ГД - крысы с гипотиреозом, с коррекцией даларгином

Популяция средних лимфоцитов представлена Т-супрессорами, образуются в тимусе, В-наивными и нулевыми лимфоцитами, образуются в красном костном мозге.

Естественные клетки-киллеры (NK) составляют популяцию больших лимфоцитов, образуются в ККМ [88, 113].

В нашем эксперименте из кроветворных органов были исследованы красный костный мозг (ККМ) и селезенка.

**У нестрессированных крыс с гипотиреозом** в ККМ численность лимфоцитов на 2-е сутки наблюдения уменьшилась: малых лимфоцитов в 1,6 раза (рис. 74), средних в 3 раза, больших в 1,4 раза ( $p < 0,05$ , рис. 75), в сравнении с интактными крысами.

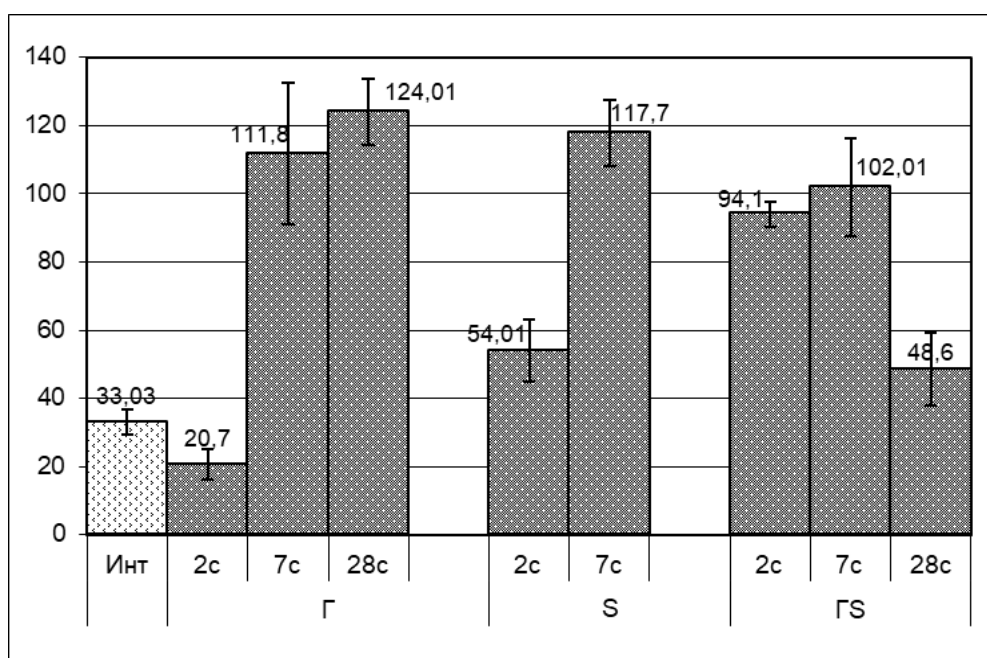


Рисунок 75 - Количество малых лимфоцитов в костном мозге у нестрессированных (Г) и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (GS) и с эутиреоидным статусом (S), на 1000 клеток

Начиная с 7 суток и до конца наблюдения (28 сутки) количество всех форм лимфоцитов возрастало и превышало уровень интактных крыс. Отме-

чено увеличение численности малых лимфоцитов в 3,4-3,7 раза ( $p<0,05$ , соответственно); средних лимфоцитов в 3-2,8 раза ( $p<0,05$ , соответственно), больших лимфоцитов – в 2,9-3,2 раза ( $p<0,05$ ; соответственно, рис. 75; 76 табл. 20).

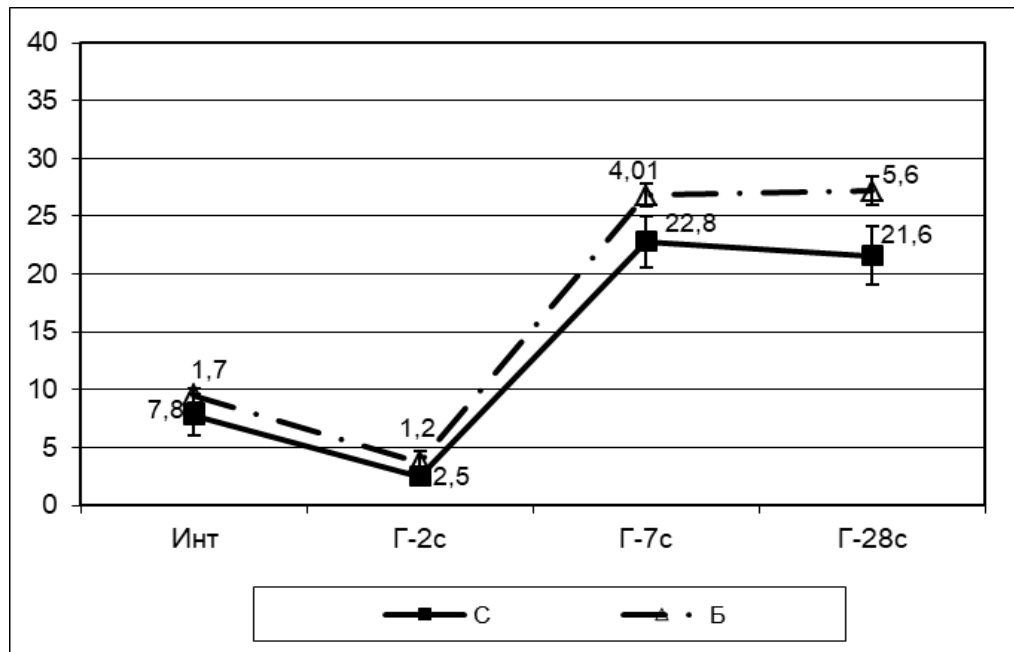


Рисунок 76 - Количество средних (С) и больших лимфоцитов (Б) в красном костном мозге у нестрессированных крыс с гипотиреозом (Г), (на 1000 клеток)

У крыс с гипотиреозом на 2-е и 7-е сутки наблюдения масса БП селезенки проявила тенденцию к снижению (рис. 72). В это же время выявлено уменьшение размеров селезеночных телец (СТ) и их реактивных центров (РЦ) в 1,4-1,2 и 15-1,6 раза, соответственно, в сравнении с интактными крысами ( $p<0,05$ ).

К концу наблюдения (28 сутки) масса БП селезенки проявила тенденцию к возрастанию, при этом размеры СТ и их РЦ оказались в 1,2 раза меньше, в сравнении с их значением на 7-е сутки эксперимента ( $p<0,05$ ; рис. 77; табл. 19).

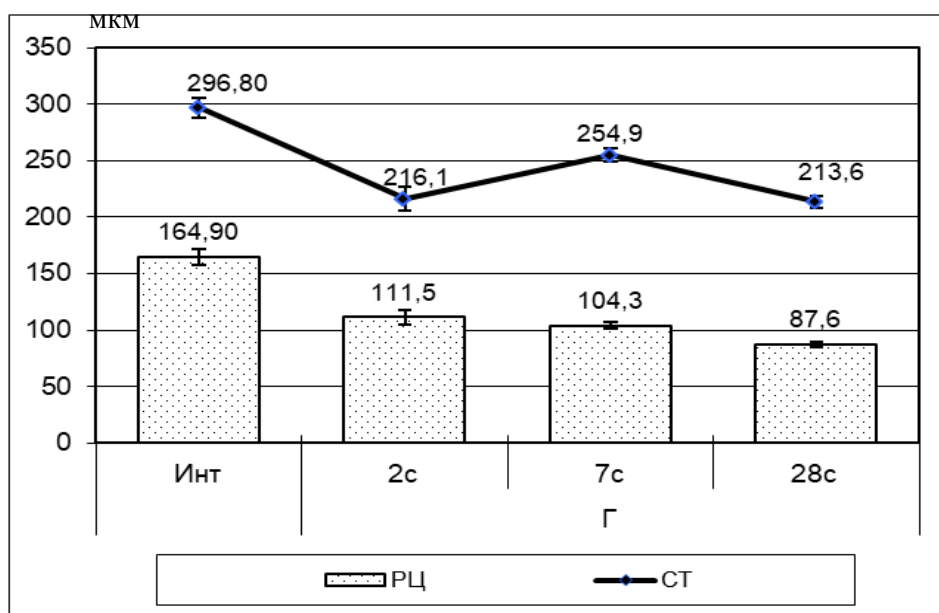


Рисунок 77 - Динамика изменения размера селезеночных телец (СТ, d-ммкМ) и их реактивных центров (РЦ, d-ммкМ) белой пульпы селезенки у нестрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (Г).)

Возрастание численности малых лимфоцитов в периферической крови на 2-е сутки наблюдения вероятно связано с их перемещением из тимуса, селезенки и лимфоузлов, в которых они образуются, что подтверждается снижением массы БП селезенки в нашем исследовании (рис. 72).

К 7 суткам эксперимента миграция малых лимфоцитов из селезенки в кровь продолжалась, в это время отмечено еще большее снижение массы БП селезенки. Из крови данные клетки мигрировали в ткани, на это указывает повышение численности малых лимфоцитов в ККМ и их снижение в периферической крови.

Численность малых лимфоцитов возрастала и к концу наблюдения (28 суток) нормализовалась, при этом отмечено их увеличение в красном костном мозгу. Полученные данные указывают на активацию лимфопоэза. Вероятно, выявленная активация антигензависимого лимфопоэза связана с увеличением массы БП селезенки.

В тоже время, на 28 сутки наблюдения, отмечено снижение размера СТ и их РЦ в 1,4-1,9 раза, на фоне увеличения массы БП селезенки, что подтверждает образование новых СТ (рис. 78).

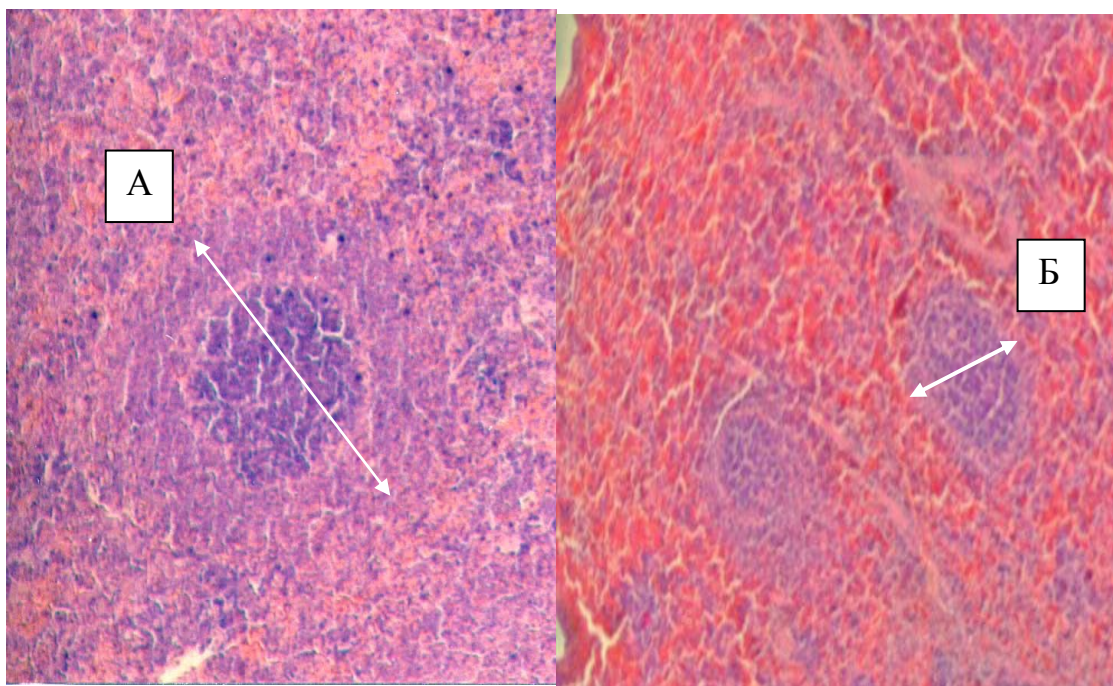


Рисунок 78 – Белая пульпа селезенки у крыс с гипотиреозом

Обозначения: А- селезеночное тельце (СТ) и реактивный центр (РЦ), обозначены белой стрелкой); Б- уменьшение СТ и РЦ у крыс с гипотиреозом. Гематоксилин-эозин, ув. 900. Ок.  $\times 10$ , об.  $\times 90$ .

Общеизвестно об образовании популяции средних лимфоцитов в тимусе и в ККМ. Выявленное на 2-е сутки наблюдения снижение численности средних лимфоцитов в ККМ и их возрастание в периферической крови позволяют сделать заключение об опустошении костномозгового депо этих клеток. Однако, в селезенку данные клетки не мигрируют, так как наблюдалось снижение массы БП селезенки и размера СТ на данный период эксперимента.

К 7 суткам наблюдения и до конца эксперимента (28 сутки) отмечена активация лимфопоэза (на это указывает увеличение численности средних



лимфоцитов в ККМ), лимфоциты мигрируют в кровоток (отмечено возрастание их содержания в периферической крови), затем выявлено их выселение в лимфоузлы и селезенку (это подтверждается увеличением размера СТ в 1,2 раза на 7-е сутки наблюдения, хотя масса БП органа проявила лишь тенденцию к возрастанию к 28 суткам наблюдения).

На 2-е сутки исследования наблюдалась активная миграция больших лимфоцитов из периферической крови в ткани, что привело к истощению костномозгового депо. Начиная с 7 суток наблюдения и до конца эксперимента (28 суток) обнаружено прогрессивное увеличение количества больших лимфоцитов в ККМ, что является причиной возрастания численности данных клеток в периферической крови. К концу наблюдения (28 суток) выявлено снова уменьшение количества естественных киллеров в периферической крови, что указывает на активную миграцию данной популяции клеток в ткани.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о проявлении непродолжительного лимфоцитоза у крыс с гипотиреозом, связанный с угнетением агранулоцитарных ростков.

С 7 суток наблюдения на фоне лимфатизации ККМ, активации центрального и периферического лимфопоза обнаружена кратковременная лимфопения, сохраняющаяся до 28 суток эксперимента. Кроме того, в периферической крови на данный период наблюдения численность лимфоцитов нормализовалась. Из этого следует, что изменения агранулоцитарного звена связано с действием мерказолила, а не дефицитом энергии, создаваемым гипотиреозом.

***У стрессированных крыс с эутиреоидным статусом*** на 2-е сутки наблюдения выявлена тенденция к возрастанию количества моноцитов в периферической крови (в 1,7 раза). Затем численность данных клеток к 7 суткам наблюдения снижалась в 1,5 раза и была в диапазоне нормального значения (рис. 79, табл. 21).

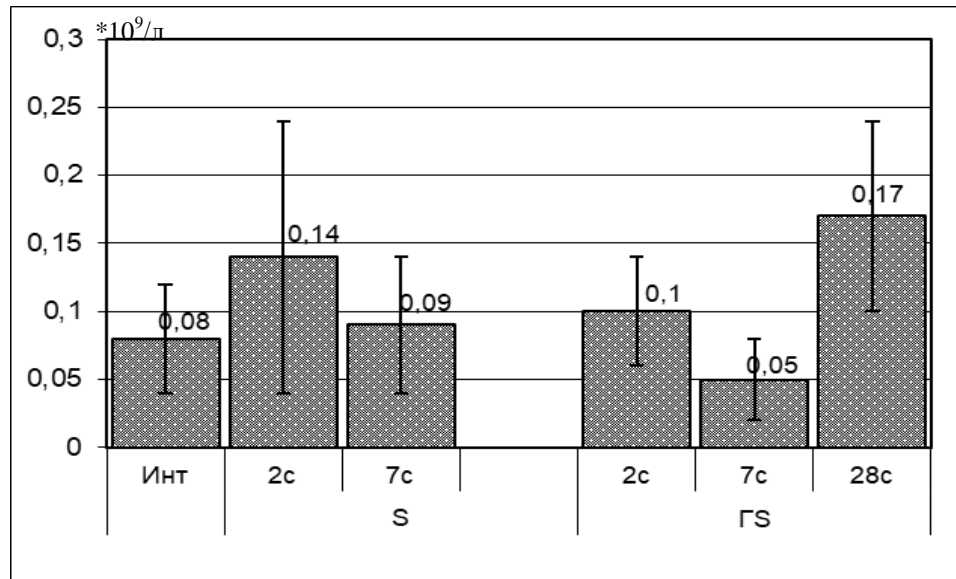


Рисунок 79 - Абсолютное количество моноцитов периферической крови ( $\times 10^9/\text{л}$ ) у стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (GS) и с эутиреоидным статусом (S) на 100 клеток

Количество клеток моноцитарного ростка в ККМ на 2-е сутки наблюдения не отличалась от значения интактных крыс, при этом к 7 суткам эксперимента выявлена тенденция к уменьшению (рис. 80).

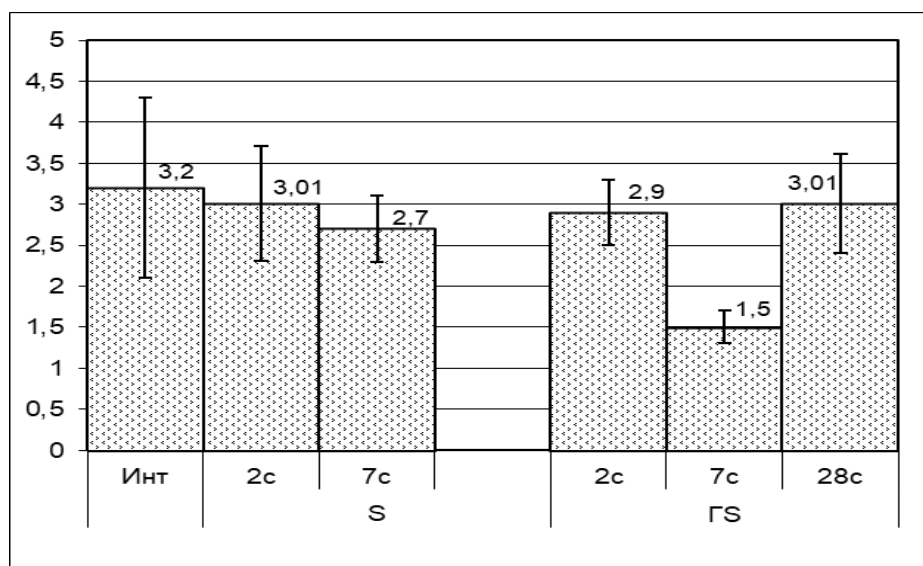


Рисунок 80 - Количество клеток моноцитопоза у нестрессированных (Г) и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (GS) и с эутиреоидным статусом (S) на 1000 клеток

Таблица 21 - Показатели базофило- и моноцитопоза и количество базофилов и моноцитов в периферической крови у стрессированных крыс с гипотиреозом и эутиреозом, получавших и не получавших даларгин ( $M \pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группы животных	Сроки наблюдения (сутки)	Клетки базофилопоза (из 1000 клеток)	Клетки моноцитопоза (из 1000 клеток)	Количество базофилов в перифер. крови ( $\cdot 10^9$ /л)	Абсол-ое количество моноцитов в перифер. крови ( $\cdot 10^9$ /л)
Интакт.	-	$2,8 \pm 0,9$	$3,2 \pm 1,1$	0,0001	$0,08 \pm 0,04$
S	2	$1,2 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,7$	наблюдалось следо- вое количество клеток	$0,14 \pm 0,10$
	7	$1,5 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,4^3$		$0,09 \pm 0,05$
ГС	2	$1,7 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,4$		$0,10 \pm 0,04$
	7	$8,0 \pm 1,0^{1,2,3}$	$1,5 \pm 0,2^2$		$0,05 \pm 0,03$
	28	$4,4 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,6$		$0,17 \pm 0,07$
ГСД	2	$2,0 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,7$		$0,13 \pm 0,09$
	7	$3,2 \pm 1,0^3$	$1,2 \pm 0,2^2$		$0,10 \pm 0,05$

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> - отличие от стрессированных крыс с эутиреозом (S), при  $p < 0,05$

<sup>3</sup> - отличие от стрессированных крыс с гипотиреозом с коррекцией даларгином (ГСД), при  $p < 0,05$

ГС – стрессированные крысы с экспериментальным гипотиреозом

На основании полученных результатов исследования можно резюмировать, что тенденция развития моноцитоза в периферической крови на 2-е сутки наблюдения у эутиреоидных крыс после иммобилизационного стресс-воздействия, связана с выселением зрелых моноцитов из костномозгового резерва. Причем в стадию резистентности (на 7-е сутки наблюдения) количество данных клеток в крови не отличалось от нормального значения.

*У крыс с эутиреоидным статусом* после иммобилизационного стресс-воздействия фагоцитарная функция моноцитов/макрофагов слабо справлялась с последствиями стрессорного воздействия, что подтверждается возрастанием массы гемосидерина в БП селезенки в течение всего эксперимента, которая к 28 суткам наблюдения оказалась в 2 раза больше, чем у интактных крыс ( $p < 0,05$ ; рис. 72; 73).

У эутиреоидных крыс после иммобилизационного стресс воздействия на 7 сутки наблюдения выявлено возрастание популяций лимфоцитов в периферической крови, превышающих нормальное значение: так, малых лимфоцитов оказалось в 2,5 раза больше ( $p < 0,05$ ); средних лимфоцитов было в 5 раз выше ( $p < 0,05$ ), а больших лимфоцитов в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 74-В).

В тоже время у стрессированных эутиреоидных крыс в ККМ в течение всего наблюдения (7 суток) выявлено возрастание численности клеток лимфоцитарного ряда, при этом популяции малых лимфоцитов превышало уровень у интактных крыс в 3 раза, средних лимфоцитов в 4 раза, больших лимфоцитов в 3,8 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 75; 81).

Полученные результаты исследования можно оценить, как демонстрацию стрессорной лимфатизации ККМ (малыми лимфоцитами) и как активацию центрального лимфопоза в ККМ под влиянием иммобилизационного стрессорного воздействия (возрастание количества средних и больших лимфоцитов в ККМ), об этом свидетельствуют возрастание численности средних и больших лимфоцитов в периферической крови в результате их выселения из ККМ.

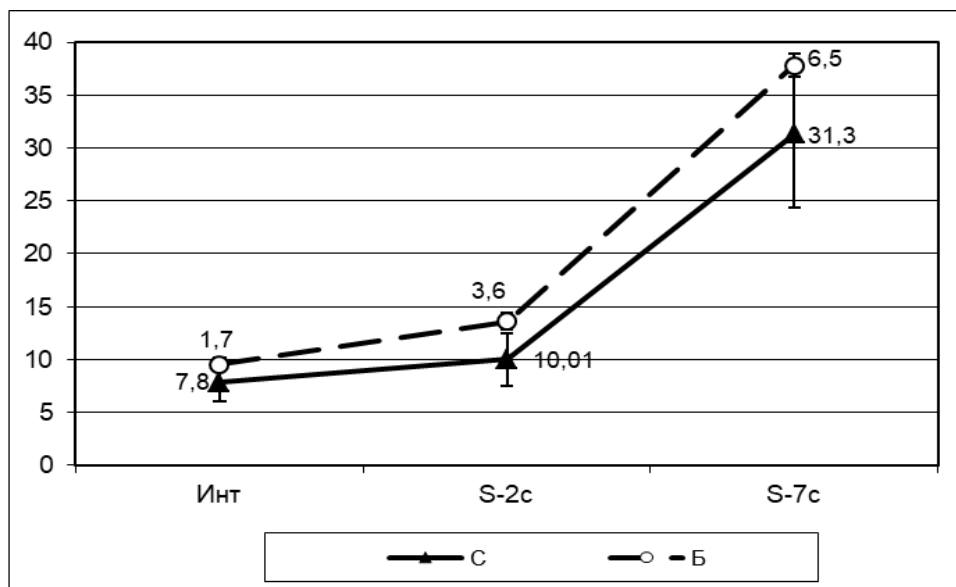


Рисунок 81 - Количество средних (С) и больших лимфоцитов (Б) в красном костном мозге у крыс с эутиреоидным статусом (S); (на 1000 клеток)

Известно, что периферическим органом лимфопоэза является селезенка. В нашем исследовании в стадию тревоги стресса (2-е сутки эксперимента) обнаружено снижение в 1,9 раза массы БП органа, в сравнении с интактными крысами ( $p < 0,05$ ; рис. 82; табл. 22), за счет уменьшения размеров селезеночных телец (СТ) и их реактивных центров (РЦ) в 1,6-2,2 раза (соответственно, рис. 83), что явились причиной уменьшения массы БП органа и описывается в литературных источниках как вызванная стрессом акцидентальная инволюция лимфоидных органов [111]. По нашим данным это обусловлено двумя причинами: во-первых, миграцией зрелых малых лимфоцитов из БП селезенки в кровь (что вносит вклад в наблюдаемый нами лимфоцитоз), во-вторых, временным торможением периферического лимфопоэза (что подтверждает уменьшение массы БП вдвое).

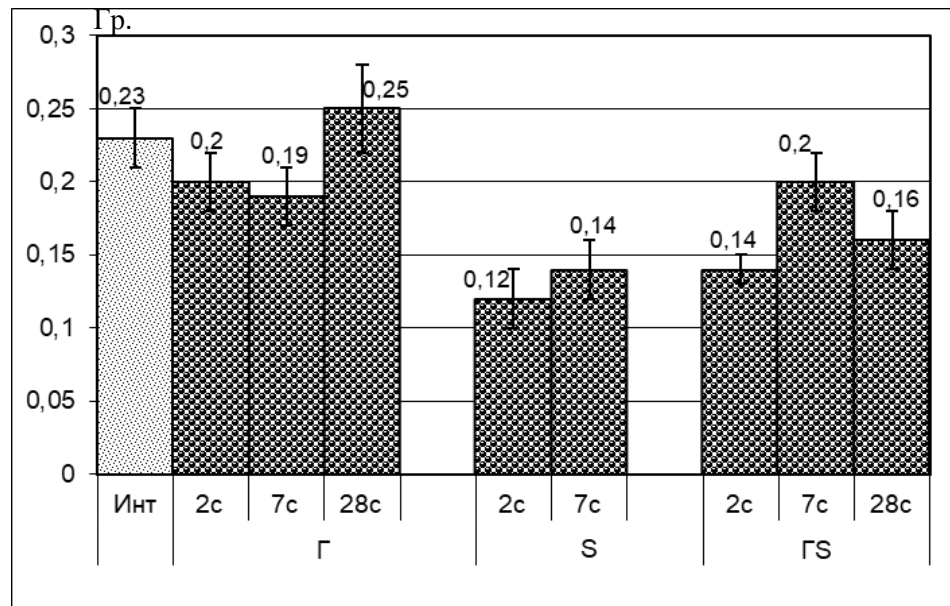


Рисунок 82 - Изменение массы белой пульпы селезенки (граммы) у не-стрессированных (Г), стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (ГС), и с эутиреозом (S)

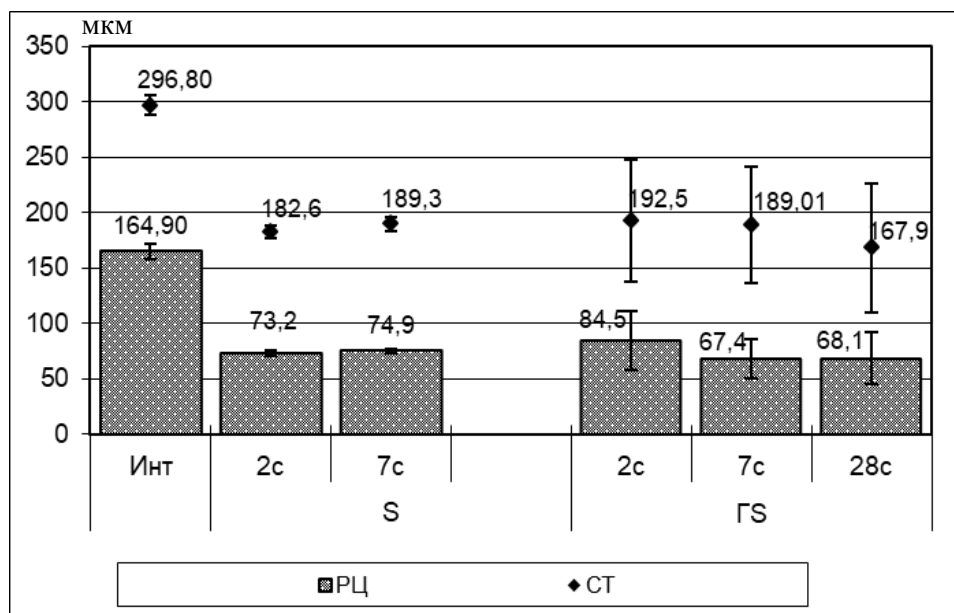


Рисунок 83 - Динамика изменения размера селезеночных телец (СТ, d-мкм) и их реактивных центров (РЦ, d-мкм) белой пульпы селезенки у стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (ГС) и с эутиреоидным статусом (S)

В стадию резистентности стресса (7-е сутки эксперимента) выявлено уменьшение в 1,6 раза размера СТ, в 2,2 раза РЦ и в 1,6 раза массы БП селезенки, по отношению к интактным крысам ( $p<0,05$ ; рис. 82; 83; табл. 22), из этого следует, что хотя масса БП селезенки, размеры СТ и их РЦ проявили тенденцию к возрастанию в сравнении со 2-ми сутками наблюдения, все же не достигли уровня интактных крыс.

Таблица 22 – Показатели белой пульпы селезенки у стрессированных крыс с гипотиреозом и эутиреозом, получавших и не получавших даларгин ( $M\pm m$ ,  $n=10$  в каждом сроке)

Группа животных	Сроки набл. (сутки)	Масса селезенки (мг)	Масса белой пульпы (граммы)	Селезеночное тельце (d-мкм)	Реактивный центр (d-мкм)	Масса гемосидерина (граммы)
Инт.		$0,97\pm 0,11$	$0,23\pm 0,02$	$296,8\pm 9,1$	$164,9\pm 6,8$	$0,016\pm 0,0014$
S	2	$0,92\pm 0,05$	$0,12\pm 0,02^1$	$182,6\pm 5,5^1$	$73,2\pm 2,7$	$0,037\pm 0,003^1$
	7	$0,85\pm 0,09$	$0,14\pm 0,02^1$	$189,3\pm 5,9^1$	$75,0\pm 2,1$	$0,029\pm 0,002^1$
GS	2	$0,67\pm 0,08^2$	$0,14\pm 0,01^1$	$192,5\pm 55,5$	$84,5\pm 26,8^1$	$0,019\pm 0,0014^{1,2}$
	7	$1,12\pm 0,14$	$0,2\pm 0,02^3$	$189,0\pm 52,4$	$67,4\pm 18,0^1$	$0,053\pm 0,0034^{1,2,3}$
	28	$0,98\pm 0,21$	$0,16\pm 0,02^1$	$168,0\pm 58,5$	$68,1\pm 23,6^1$	$0,044\pm 0,0027^1$
ГСД	2	$0,73\pm 0,05^2$	$0,12\pm 0,01^1$	$194,3\pm 9,1^1$	$66,3\pm 2,6^1$	$0,019\pm 0,0011^{1,2}$
	7	$1,3\pm 0,16^2$	$0,3\pm 0,03^2$	$200,7\pm 6,8^1$	$77,8\pm 3,3^1$	$0,059\pm 0,004^{1,2}$

Примечания:

<sup>1</sup> - отличие от интактных крыс при  $p<0,05$

<sup>2</sup> - отличие от крыс с эутиреозом (S), при  $p<0,05$

<sup>3</sup> - отличие от стрессированных крыс с гипотиреозом с коррекцией даларгином (ГСД), при  $p<0,05$

GS – стрессированные крысы с экспериментальным гипотиреозом

Таким образом, у стрессированных крыс с эутиреоидным статусом в стадию тревоги (2-е сутки наблюдения) установлена лимфатизация ККМ и активация центрального лимфопозза. Помимо этого, отмечено замедление центрального лимфопозза и истощение БП селезенки, что в итоге привело к

формированию лимфоцитоза. В стадию резистентности (7-е сутки наблюдения) лимфоцитоз нарастал за счет усиления центрального и периферического лимфопоэза. При этом выявлено незначительное изменение моноцитарного ростка.

*У стрессированных крыс с гипотиреозом* численность моноцитов в периферической крови, проявила волнообразный характер. Так, на 2-е сутки наблюдения обнаружена тенденция к возрастанию, в сравнении с нормой. К 7 суткам эксперимента выявлена тенденция к снижению (по среднему значению в 1,6 раза ниже). К концу наблюдения (28 сутки) – тенденция к увеличению (среднее значение было в 2 раза больше нормы, рис. 84; табл. 21).

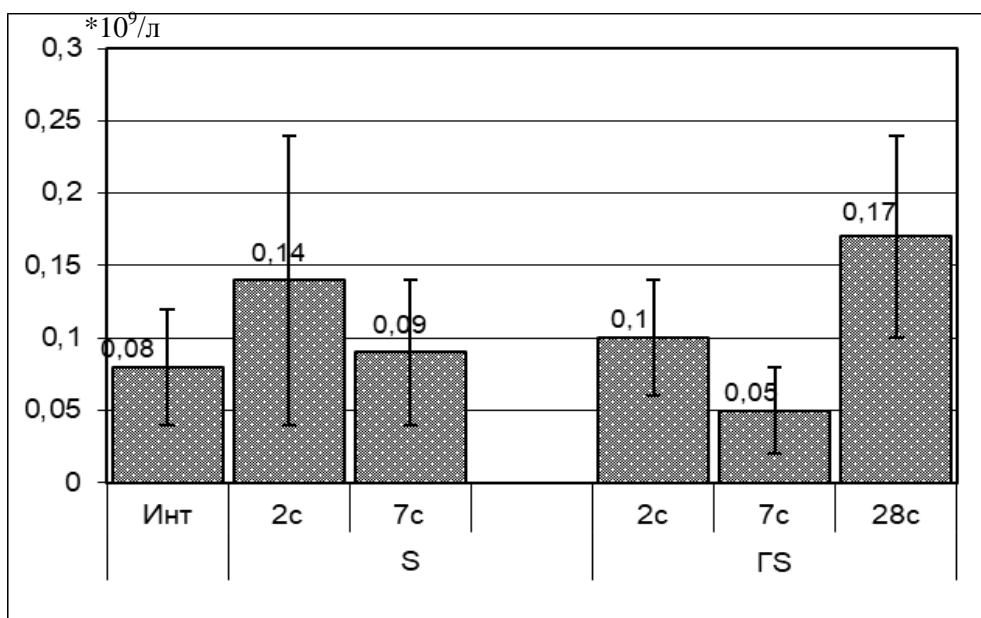


Рисунок 84 - Абсолютное количество моноцитов периферической крови (\*10<sup>9</sup>/л) у стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (GS) и с эутиреоидным статусом (S) на 100 клеток

Динамика количества клеток моноцитарного ростка в ККМ проявила аналогичный характер. На 2-е сутки наблюдения их численность была в диапазоне нормального значения. К 7 суткам эксперимента обнаружено снижение численности этих клеток в 2 раза ( $p < 0,05$ ). К концу наблюдения (28 сут-



ки) содержание моноцитов повысилось до нормального значения (рис. 85; табл. 21).

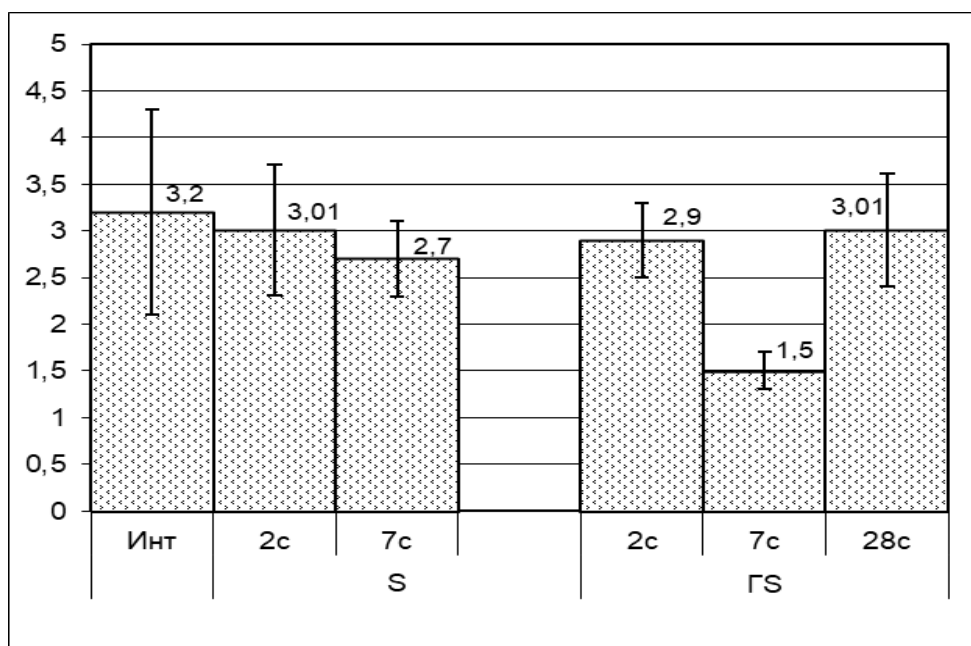


Рисунок 85 - Количество клеток моноцитопоза у нестрессированных (Г) и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (ГС) и с эутиреоидным статусом (S) на 1000 клеток

Результаты исследования свидетельствуют, что у крыс с гипотиреозом после иммобилизационного стрессорного воздействия в стадию тревоги наблюдается активное выселение моноцитов из ККМ в периферическую кровь, следовательно, истощение костномозгового депо в стадию резистентности, что приводит к активации моноцитопоза.

У стрессированных гипотиреоидных крыс фагоцитарная активность моноцитов/макрофагов на 2-е сутки наблюдения значительно увеличивалась, что подтверждает нормализация массы гемосидерина в БП селезенки ( $p < 0,05$ ). Следует отметить снижение активности фагоцитоза гемосидерина и массы БП селезенки начиная с 7 суток наблюдения и до конца исследования (28 сутки) в 2,2-2,7 раза (соответственно), по отношению к предыдущему

сроку эксперимента ( $p < 0,05$ ; рис. 86). Из этого следует, что иммобилизационное стресс-воздействие стимулировало фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов у гипотиреоидных крыс лишь в стадию тревоги.

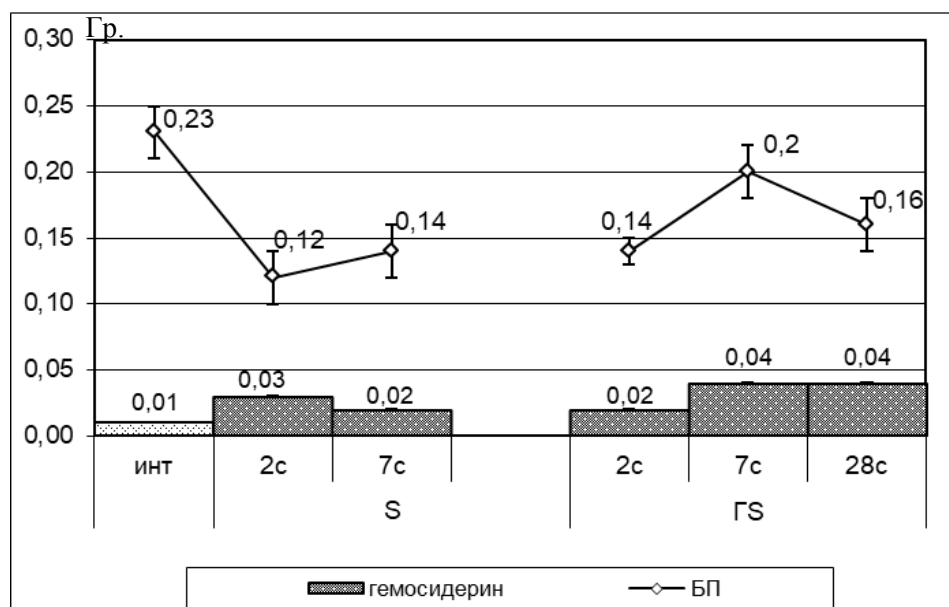


Рисунок 86 - Изменение массы гемосидерина (граммы) в белой пульпе селезенки у стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (ГС) и с эутиреозом (S)

*У стрессированных гипотиреоидных крыс* на 2-е сутки наблюдения в периферической крови численность малых лимфоцитов не отличалась от значения у интактных крыс. Однако, количество данных клеток уменьшилось, и к 7 суткам эксперимента оказалось в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) меньше нормального значения. К концу наблюдения (28 сутки) численность данных клеток возрастала, и превышала в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) норму. В течение всего экспериментального исследования (28 суток) численность средних лимфоцитов была повышенной, что было в 2 раза ( $p < 0,05$ ) больше нормального значения. (рис. 87).

В этот же период времени количество больших лимфоцитов на 2-сутки наблюдения проявила тенденцию к повышению, по отношению к интактным

крысам. К 7 суткам эксперимента численность данных клеток снизилась, и к концу наблюдения (28 сутки) выявлено их снижение в 1,5 раза, в сравнении с нормальным значением (рис. 87).

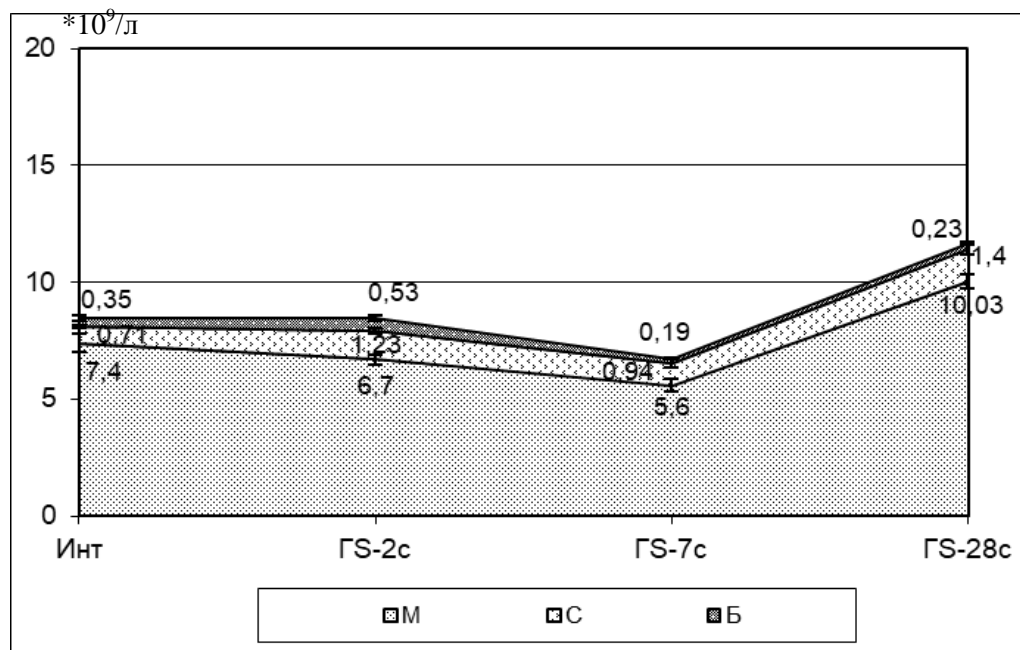


Рисунок 87 - Абсолютное количество лимфоцитов периферической крови (\*10<sup>9</sup>/л) у стрессированных крыс с гипотиреозом

Обозначения: М – малые лимфоциты, С – средние лимфоциты, Б – большие лимфоциты

У гипотиреоидных крыс после иммобилизационного стресс-воздействия в ККМ на 2-е сутки наблюдения количество клеток лимфоцитарного звена возрастало: малых лимфоцитов увеличилось в 4,5 раза ( $p < 0,05$ , рис. 88), средних лимфоцитов было больше в 6,4 раза ( $p < 0,05$ ), содержание больших лимфоцитов повысилось в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), по отношению к нестрессированным крысам с гипотиреозом. Кроме того, при сравнении с интактными крысами численность данных популяций оказалась больше, так, малых лимфоцитов в 2,8 раза, средних лимфоцитов в 2 раза и больших лимфоцитов в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 89).

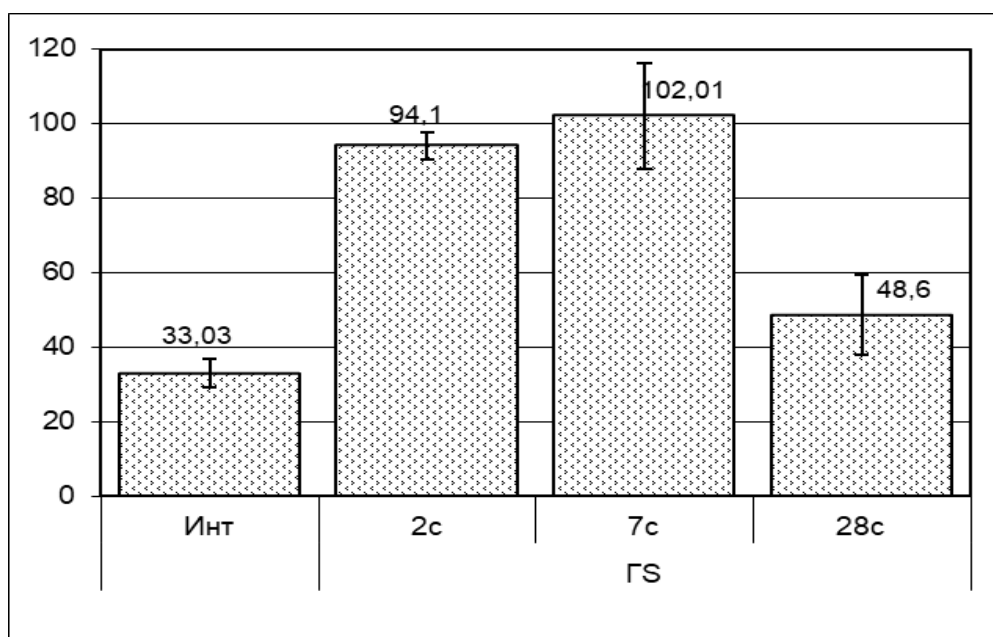


Рисунок 88 - Количество малых лимфоцитов в костном мозге у стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом (ГС) на 1000 клеток

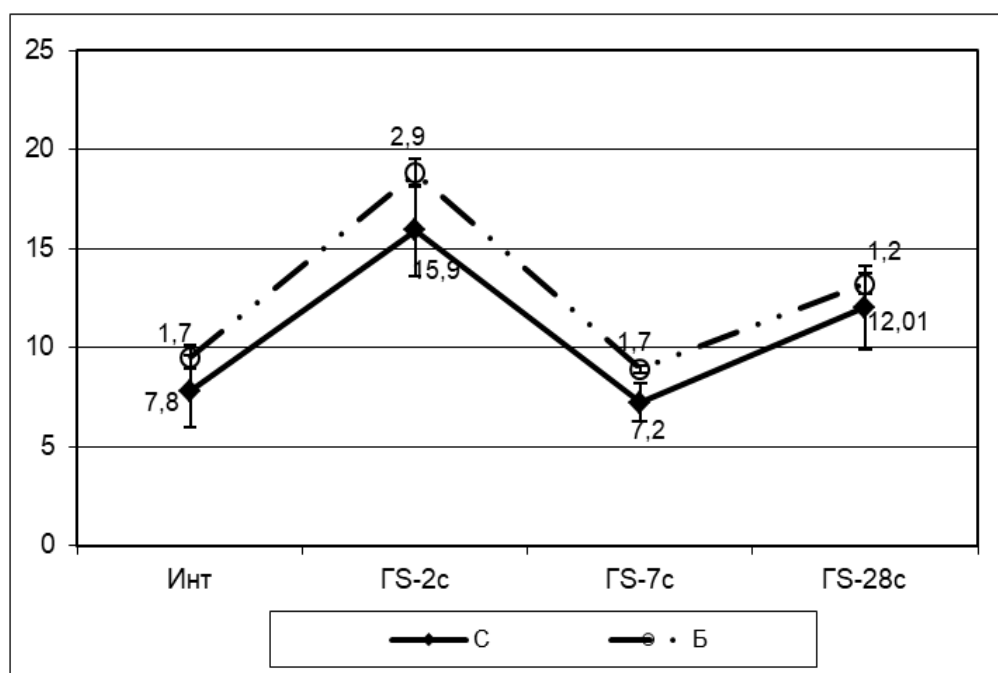


Рисунок 89 - Количество средних (С) и больших лимфоцитов (Б) в красном костном мозге у стрессированных крыс с гипотиреозом (ГС), (на 1000 клеток)

В отношении численности малых лимфоцитов на 7-е сутки наблюдения существенных отличий от нестрессированных крыс с гипотиреозом не выявлено, но при этом количество данных клеток было в 3 раза ( $p < 0,05$ ) больше нормы. К концу эксперимента (28 сутки) численность малых лимфоцитов снизилась и оказалась в пределах нормального значения.

Из результатов исследования следует, что лимфатизация ККМ при имобилизационном стрессорном воздействии независимо от тиреоидного статуса, протекает без существенных отличий.

У стрессированных гипотиреоидных крыс в ККМ на 7-е сутки наблюдения содержание средних лимфоцитов снизилось в 3 раза, в сравнении с нестрессированными гипотиреоидными крысами, что оказалось в пределах нормы и не изменялось до 28 суток эксперимента (рис. 89).

В отношении содержания больших лимфоцитов также наблюдалось их снижение в 4,7 раза ( $p < 0,05$ ), по отношению к интактным крысам. Хотя, к концу эксперимента (28 сутк) численность данных клеток была в пределах нормы, но все еще была меньше, в сравнении с нестрессированными гипотиреоидными крысами (рис. 89).

Таким образом, в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов к 7 суткам наблюдения стресс-реакции организм в первую очередь растрчивает костномозговое депо средних и больших лимфоцитов, впоследствии усиливается центральный лимфопоз, но существенно слабее, по отношению к крысам с эутиреоидным статусом.

На 2-е сутки наблюдения обнаружено уменьшение массы БП селезенки в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), в сравнении с интактными крысами. К 7 суткам эксперимента данный показатель повысился и был в пределах нормального значения. К концу эксперимента (28 сутки) отмечено вновь его снижение, что оказалось в 1,4 раза меньше нормы ( $p < 0,05$ ; рис. 82).

На протяжении 28 суток исследования установлено статистически незначимо уменьшение размеров СТ, в сравнении с интактными крысами, хотя

размеры их РЦ снижались и были в 2.4 раза меньше, чем у интактных животных (рис. 83).

Из полученных данных следует, что при сравнении крыс с гипотиреозом и с эутиреоидным статусом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию по таким показателям как: масса БП селезенки, размеры СТ и их РЦ отличий не обнаружено, следовательно, инволюция БП селезенки под влиянием стрессорного воздействия не зависит от тиреоидного статуса.

Результаты проведенного экспериментального исследования позволяют сделать следующее заключение.

1. Лимфатизация ККМ и истощение БП селезенки в стадию тревоги иммобилизационного стрессорного воздействия происходила независимо от тиреоидного статуса и вызвана выселением зрелых лимфоцитов в периферическую кровь и ККМ, и поэтому наблюдалось замедление периферического лимфопоэза.

2. При сравнении крыс с гипотиреозом и эутиреозом после иммобилизационного стресс-воздействия установлено усиление центрального лимфопоэза в ККМ в стадию тревоги при эутиреозе, а при гипотиреозе в стадию резистентности, соответственно, в периферической крови в условиях эутиреоза наблюдался лимфоцитоз, а на фоне низкого содержания тиреоидных гормонов наблюдалась нормализация численности лимфоцитов.

#### **2.2.4.2 Влияние даларгина на агранулоцитарное звено системы крови у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом**

*У нестрессированных гипотиреоидных крыс* после инъекций даларгина на 2-е сутки наблюдения в периферической крови выявлены моноциты, причем их численность была в пределах нормы. К 7 суткам эксперимента ко-

личество данных клеток возрастало, но все же было в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) меньше, в сравнении с крысами, без коррекции даларгином. К концу наблюдения (28 сутки) отмечена нормализация содержания моноцитов в крови (рис. 90). Из этого следует, что у нестрессированных гипотиреоидных крыс под влиянием даларгина нормализовалось содержание моноцитов в периферической крови.

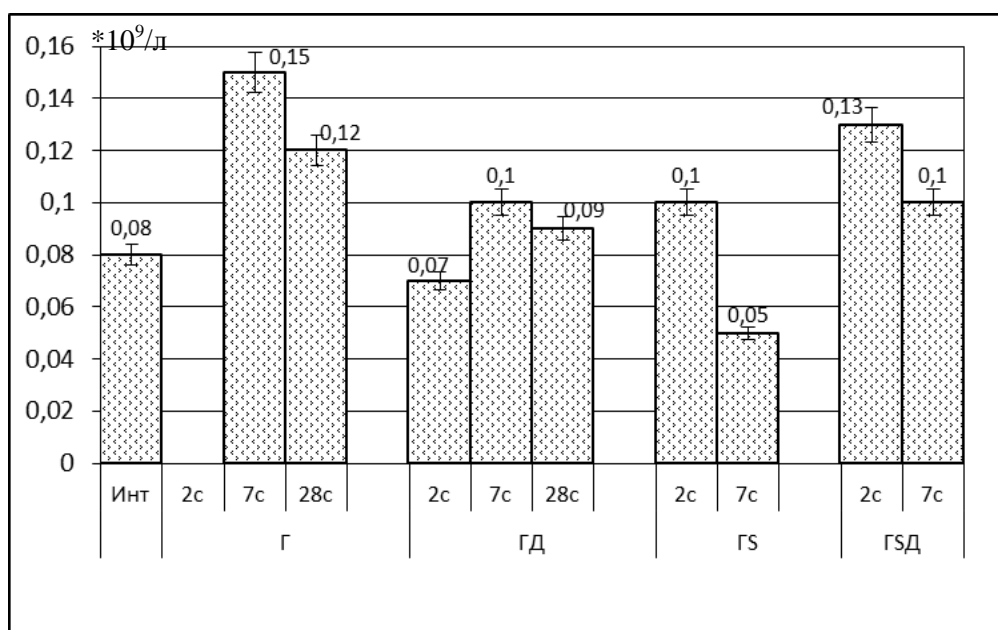


Рисунок 90 - Абсолютное количество моноцитов периферической крови (\*10<sup>9</sup>/л) у нестрессированных и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом, получавших (ГД; ГSD) и не получавших (Г; GS) даларгин, на 100 клеток

У нестрессированных крыс с гипотиреозом после введения даларгина на 2-е сутки наблюдения выявлено возрастание в КKM в 2 раза ( $p < 0,05$ ) численности клеток моноцитарного ростка, в отличие от аналогичных крыс, без коррекции даларгином. В то же время отмечено, что количество данных клеток не соответствовало уровню интактных крыс и оказалось в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) ниже нормы.

При сравнении численности клеток моноцитарного звена в ККМ у нестрессированных крыс с гипотиреозом с коррекцией и без коррекции даларгином выявлено их одинаковое изменение. Так, на 2-сутки наблюдения содержание моноцитов в крови у гипотиреоидных крыс, не получавших даларгин было вдвое ниже, чем у аналогичных животных, после введения даларина, что оказалось в 2,7 раза меньше, чем у интактных крыс ( $p < 0,05$ ). К 7 суткам наблюдения количество данных клеток оказалось в диапазоне нормы у обеих групп животных, но к 28 суткам эксперимента отмечена их тенденция к снижению ( $p < 0,05$ ; рис. 90).

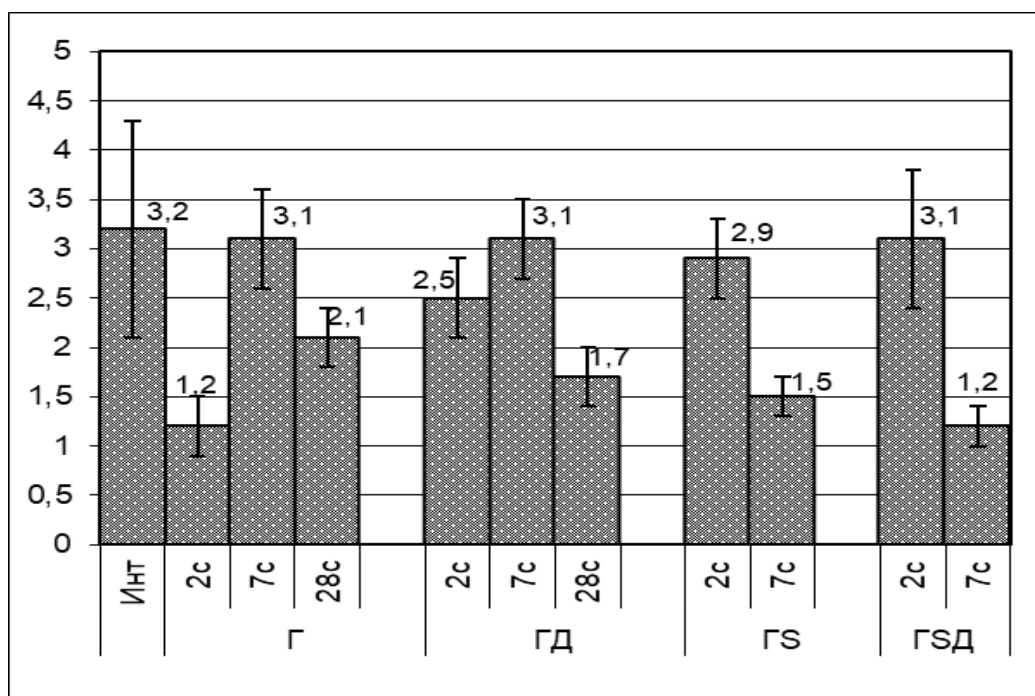


Рисунок 90 - Количество клеток моноцитопоза в красном костном мозге у нестрессированных и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом получавших (ГД и ГSD) и не получавших даларгин (Г и ГS) на 1000 клеток

Анализ полученных данных свидетельствует, что у нестрессированных гипотиреоидных крыс, получавших даларгин, стимуляция моноцитопоза происходила уже на 2-е сутки наблюдения, на что указывает возрастание ко-



личества клеток моноцитарного звена в ККМ до уровня у интактных крыс, которое впоследствии привело к нормализации содержания моноцитов в периферической крови. Однако, к 28 суткам эксперимента, когда ослабевает влияние даларгина, выявлено вновь ослабление моноцитарного ростка в ККМ, очевидно, вследствие замедления моноцитопоеза, причиной которого явился дефицит энергии, создаваемый гипотиреозом, но, тем не менее, в периферической крови содержание моноцитов сохранялось в диапазоне нормального значения.

У нестрессированных гипотиреоидных крыс, получавших даларгин, фагоцитарная функция моноцитов/макрофагов в течение месяца наблюдений (28 суток) повышалась, об этом указывает снижение вдвое массы гемосидерина в БП селезенки, по отношению к аналогичным крысам, не получавшими даларгин ( $p < 0,05$ , рис. 92).

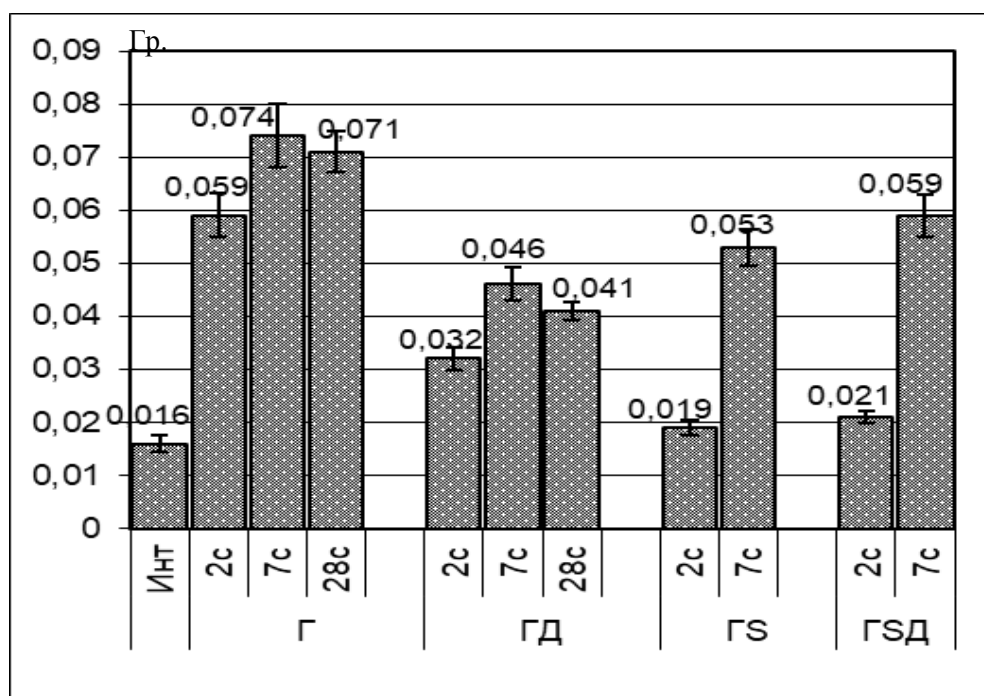


Рисунок 92 - Изменение массы гемосидерина в белой пульпе селезенки (граммы) у нестрессированных и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом, получавших (ГД и ГСД) и не получавших (Г и ГС) даларгин

Общее количество лимфоцитов в периферической крови после инъекций даларгина у крыс с гипотиреозом на 2-е сутки наблюдения оказалось в 2 раза меньше ( $p < 0,05$ ), в сравнении с крысами, не получавшими даларгин, что было в 1,6 раза меньше, чем у интактных крыс ( $p < 0,05$ ). Следовательно, под влиянием даларгина на 2 сутки развивалась лимфопения вместо лимфоцитоза, развивающегося при гипотиреозе без введения даларгина. На 7 и 28 сутки после инъекций даларгина количество лимфоцитов возрастало ( $p < 0,05$ ), хотя и не достигало нормального значения, тогда как у крыс, не получавших даларгин, численность лимфоцитов на 7 сутки наблюдения снизилась, а к 28 суткам нормализовалась.

Количество малых лимфоцитов в крови у крыс с гипотиреозом под влиянием даларгина на 2 сутки наблюдения уменьшилось в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), в сравнении с аналогичными крысами, без коррекции даларгином и оставалось сниженным до 7 суток наблюдения, что оказалось в 1,8 раза меньше, чем у интактных крыс ( $p < 0,05$ ). К концу эксперимента (28 сутки) количество данных клеток в крови возрастало до нормального значения, но проявила тенденцию к снижению в сравнении с крысами, не получавшими даларгин (рис. 93).

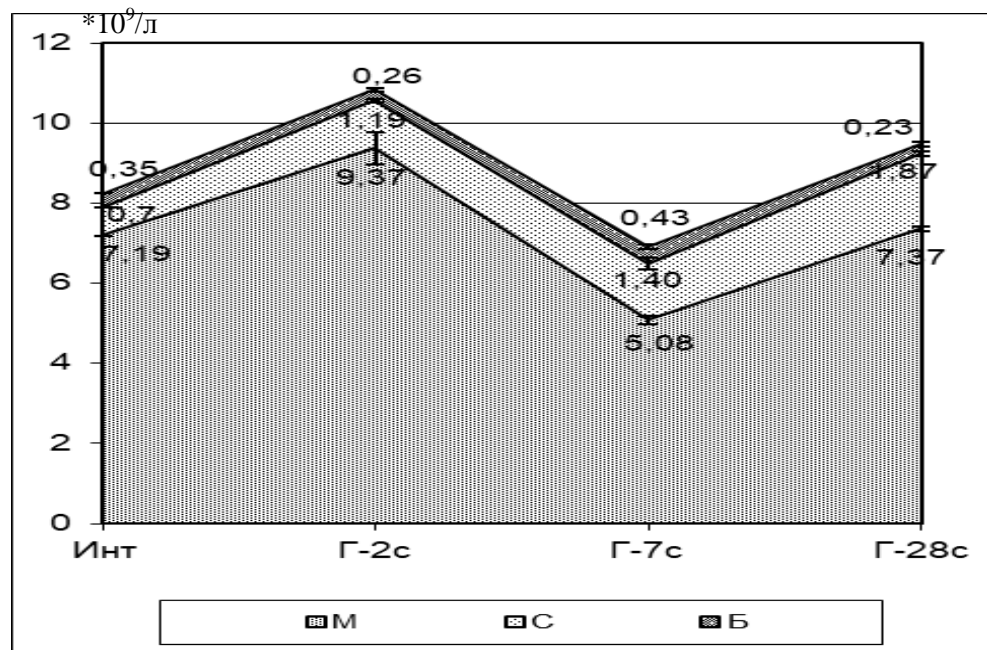
Количество средних лимфоцитов на 2 сутки наблюдения уменьшилось в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), в сравнении с аналогичными крысами, без инъекций даларгина, что оказалось в диапазоне нормального значения.

К 7 суткам эксперимента количество данных клеток в крови возрастало до уровня у крыс, без коррекции даларгином, но к концу наблюдения (28 сутки) отмечено вновь снижение их численности в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), до уровня у интактных крыс (рис. 93).

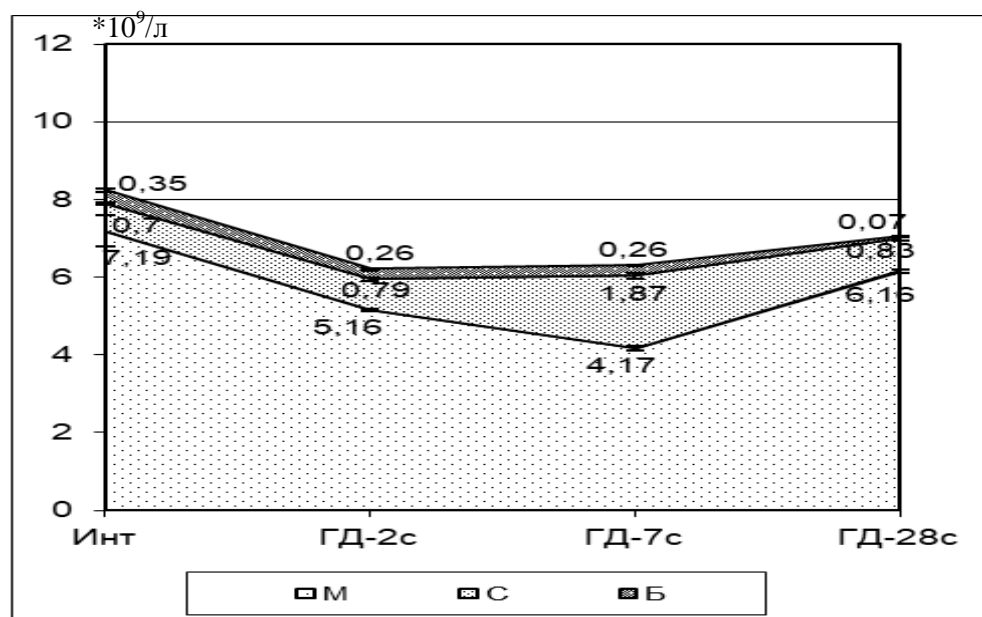
В отношении численности больших лимфоцитов в периферической крови при сравнении у крыс с гипотиреозом, получавших и не получавших даларгин отличий не обнаружено. Однако, к концу наблюдения (28 сутки)

количество данных клеток снизилось в 3,2 раза ( $p<0,05$ ), и оказалось в 4,4 раза ( $p<0,05$ ) меньше нормы (рис. 93).

Под влиянием даларгина в ККМ у гипотиреоидных крыс на 2-е сутки наблюдения установлено повышение содержания малых лимфоцитов в 2,8 раза, в отличие от аналогичных крыс без коррекции даларгином, что превышало в 1,8 раза нормальное значение ( $p<0,05$ ; рис. 93).



А



Б

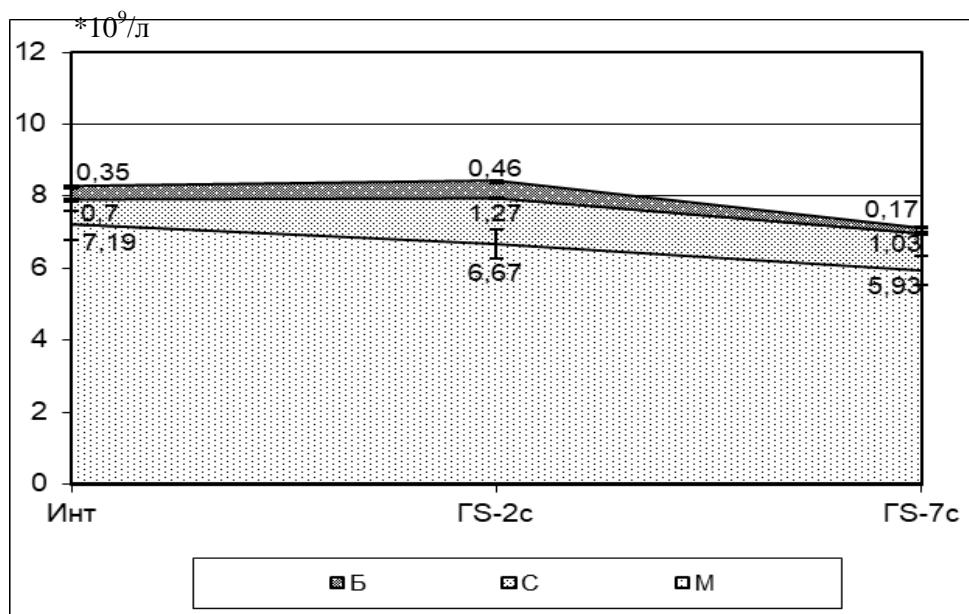
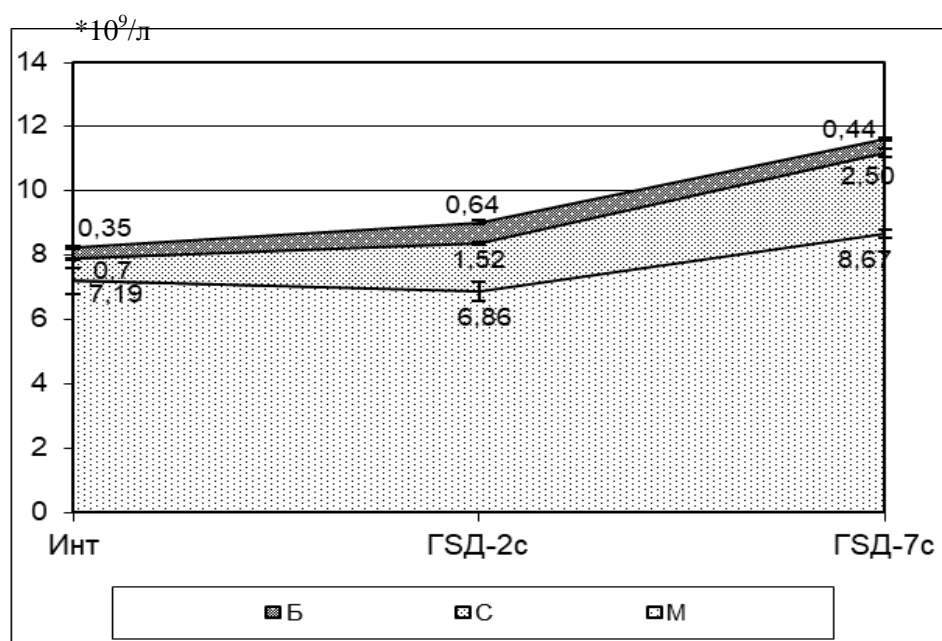
**В****Г**

Рисунок 93 – Абсолютное количество лимфоцитов (\*10<sup>9</sup>/л) в периферической крови (на 100 клеток).

Обозначения: А- гипотиреоидные крысы (Г); Б- гипотиреоидные крысы, получавшие даларгин (ГД); В- гипотиреоидные крысы после иммобилизации (ГС); Г- гипотиреоидные крысы после иммобилизации, получавшие даларгин (ГСД);

М – малые лимфоциты, С – средние лимфоциты, Б – большие лимфоциты

Вероятно, снижение количества малых лимфоцитов в периферической крови на 2-е сутки наблюдения вызвано действием даларгина.

К концу наблюдения (28 сутки) выявлено увеличение количества малых лимфоцитов в ККМ, что превышало в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) нормальное значение. При этом, в сравнении с гипотиреоидными крысами, без коррекции даларгином, содержание этих клеток оказалось в 1,5 раза ниже, чем у аналогичных крыс, без инъекций даларгина.

Таким образом, лимфатизация ККМ у нестрессированных гипотиреоидных крыс после введения даларгина протекала раньше, но менее существенно (рис. 94).

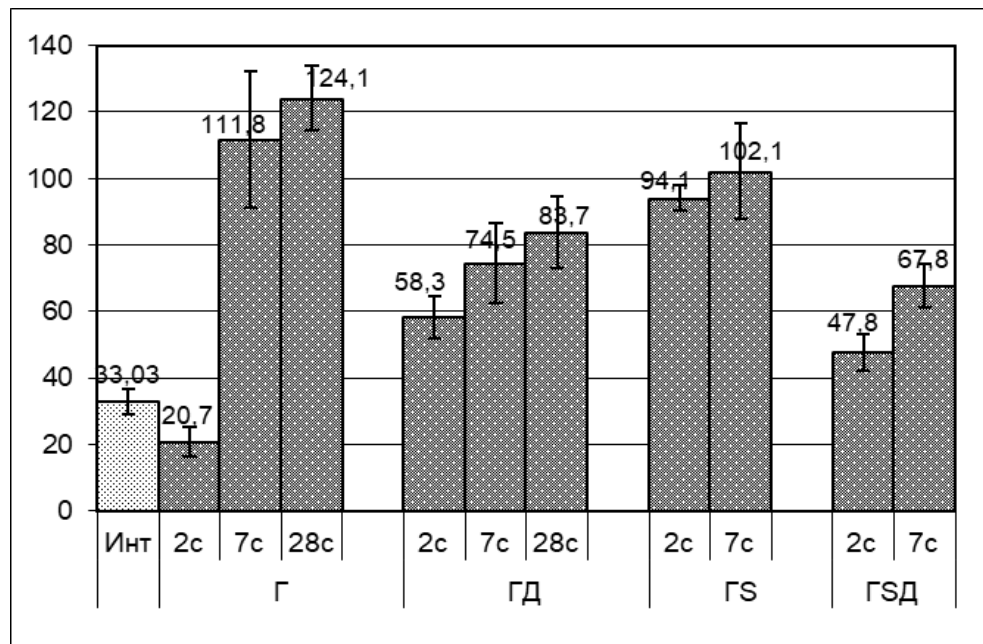
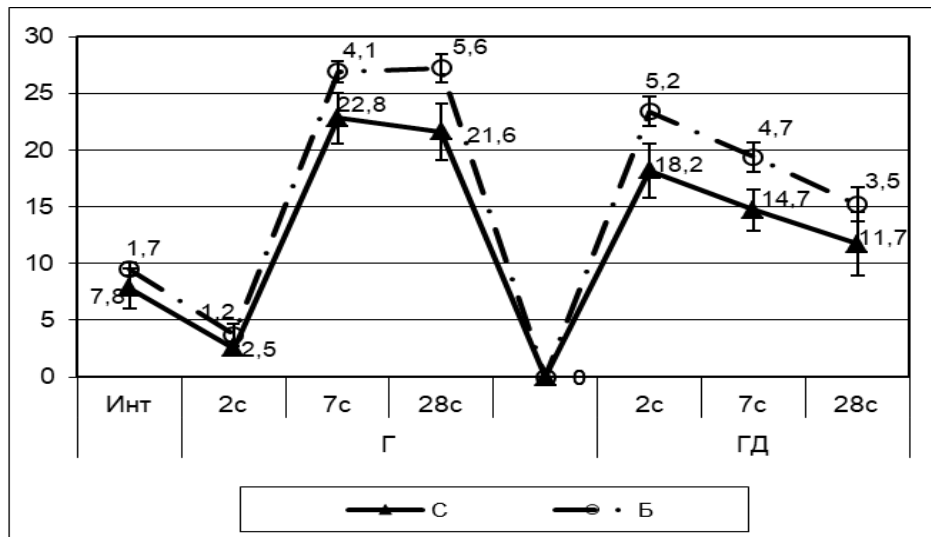


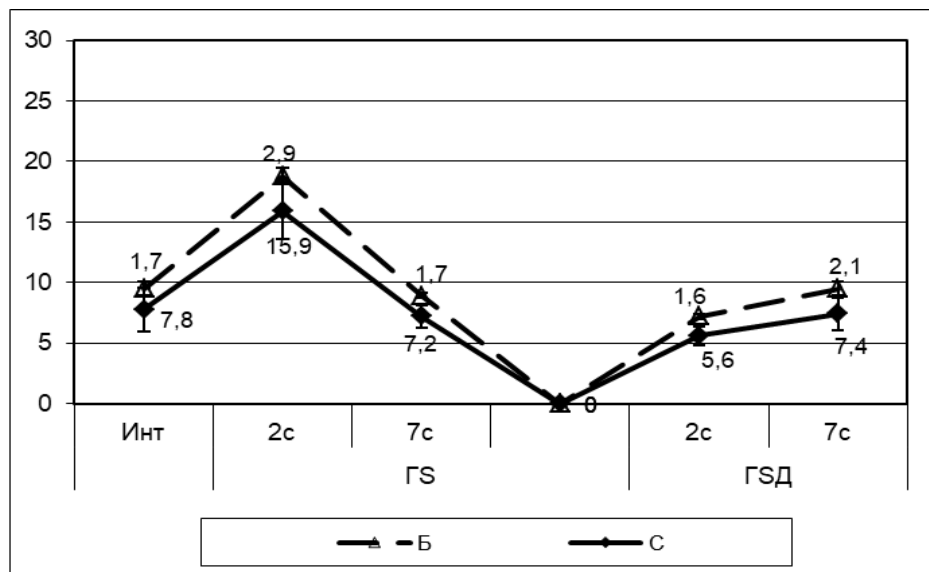
Рисунок 94 – Количество малых лимфоцитов в костном мозге у нестрессированных и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом, получавших (ГД и ГSD) и не получавших даларгин (Г и ГS) на 1000 клеток

В ККМ выявлено возрастание численности средних лимфоцитов под влиянием даларгина на 2-е сутки наблюдения в 7,3 раза ( $p < 0,05$ ), в отличие от гипотиреоидных крыс, не получавших даларгин.

Начиная с 7-х суток эксперимента и до конца наблюдения (28 сутки) отмечено снижение количества средних лимфоцитов в 1,5-1,8 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, по отношению к аналогичным крысам, без коррекции даларгином, что было в пределах нормального значения (рис. 95).



А



Б

Рисунок 95 – Количество средних и больших лимфоцитов в костном мозге (на 1000 клеток)

Обозначения: А- крысы с гипотиреозом, без инъекций даларгина (Г) и после введения даларгина (ГД); Б- гипотиреоидные крысы после иммобилизации без инъекций даларгина (ГС) и с введением даларгина (ГСД);

С – средние лимфоциты; Б – большие лимфоциты

Численность больших лимфоцитов в ККМ у крыс с гипотиреозом под влиянием даларгина на 2-е сутки наблюдения возрастала в 4,3 раза ( $p < 0,05$ ), в сравнении с аналогичными крысами, без коррекции даларгином.

К 7 суткам эксперимента количество данных клеток в ККМ снизилось до значения у крыс, не получавших даларгин ( $p < 0,05$ ).

На 28-е сутки наблюдения содержание больших лимфоцитов в ККМ проявило тенденцию к уменьшению, что было в пределах нормального значения (рис. 95).

В течение проведенного экспериментального исследования (28 суток) выявлено, что введение даларгина нестрессированным крысам с гипотиреозом не оказывало эффекта активации на периферический лимфопоз, в отличие от центрального лимфопоза, об этом свидетельствует обнаруженная тенденция к уменьшению массы БП селезенки, так же, как и у аналогичных крыс, без коррекции даларгином. Кроме того, на 28-е сутки наблюдения у гипотиреоидных крыс, не получавших даларгин, выявлено возрастание массы БП селезенки до уровня интактных животных ( $p < 0,05$ ; рис. 96).

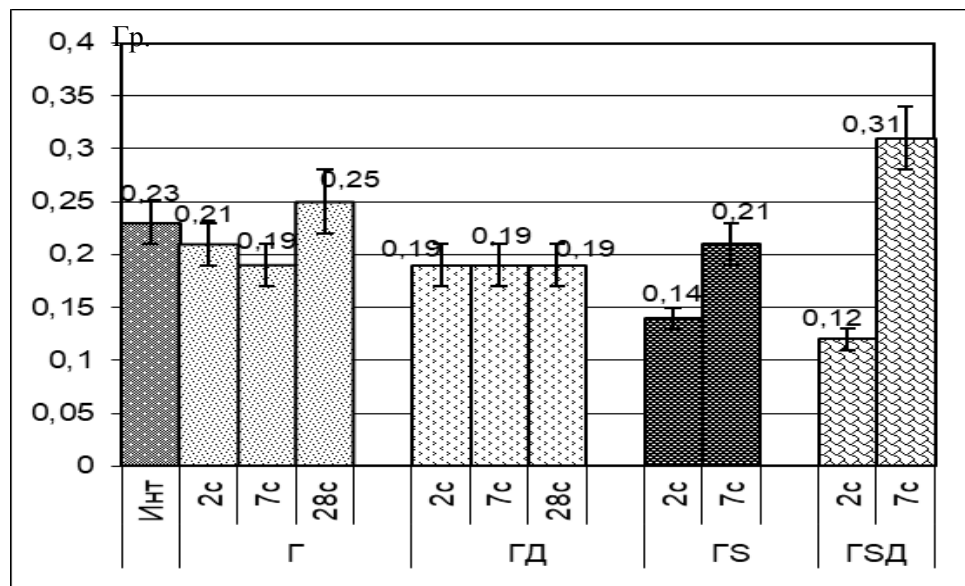


Рисунок 95 – Изменение массы белой пульпы селезенки (граммы) у нестрессированных и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом не получавших (Г и ГС) и получавших даларгин (ГД и ГСД)

Тогда как, у аналогичных крыс, получавших даларгин, масса БП селезенки сохранялась сниженной на протяжении 28 суток эксперимента.

При сравнении размера СТ белой пульпы селезенки у обеих групп животных различий не выявлено, хотя их реактивные центры (РЦ) после введения даларгина на 2-е сутки наблюдения уменьшились в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 97).

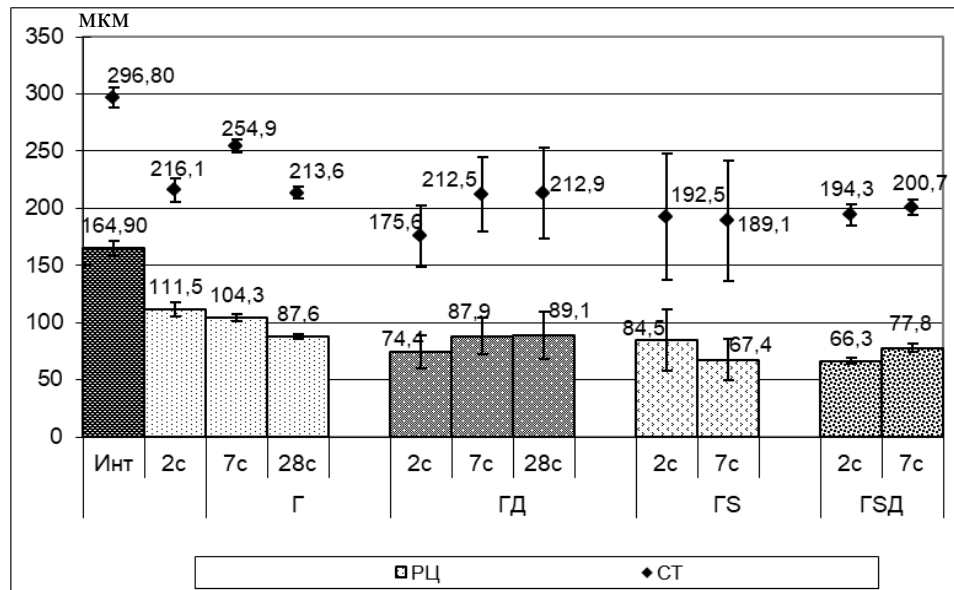


Рисунок 97 – Динамика изменения размера селезеночных телец (СТ, d, мкм) и их реактивных центров (РЦ, d, мкм) белой пульпы селезенки у нестрессированных и стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом получавших (ГД и ГСД) и не получавших даларгин (Г и ГС)

Из этого следует, что введение даларгина не только не мешало инволютивным процессам в селезенке, а даже способствовало увеличению их продолжительности, что вероятно связано с замедлением периферического лимфопоэза.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о ранней активации центрального лимфопоэза (на 2-е сутки после введения даларгина) в результате коррекции даларгином, что привело к образованию в ККМ больших (NK) и средних ( $B_0$ -лимфоциты, B-наивные) лимфоцитов, это демон-



стрирует возрастание численности данных клеток в периферической крови к 7 суткам наблюдения. Следует отметить, что в дальнейшем данный эффект даларгина не выявлялся.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать следующее заключение:

- Даларгин, введенный нестрессированным гипотиреодным крысам, в виде инъекций, способствовал возрастанию фагоцитарной функции моноцитов/макрофагов, в последствии приводил к быстрой, но менее выраженной лимфатизации ККМ, активировал центральный лимфопоз, при этом замедлял периферический лимфопоз в селезенке.

- Даларгин оказывал влияние на состав и численность лимфоцитов в периферической крови. Так, на 2-е сутки наблюдения в крови не проявлялся лимфоцитоз и лимфопения с положительной динамикой. В то же время, у гипотиреодных крыс, без коррекции даларгином выявлен лимфоцитоз, сменяющийся лимфопенией с отрицательной динамикой.

***У гипотиреодных крыс, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию,*** под влиянием даларгина на 2-е сутки наблюдения численность моноцитов в крови проявила тенденцию к возрастанию, в отличие от аналогичных крыс, без коррекции даларгином, при этом оказалось в 1,6 раза больше нормального значения ( $p < 0,05$ ).

К 7 суткам эксперимента отмечено увеличение в 2 раза ( $p < 0,05$ ), количества моноцитов в периферической крови, в сравнении с аналогичными животными, без коррекции даларгином, что превышало в 1,25 раза нормальное значение ( $p < 0,05$ ; рис. 98). Из этого следует, что введение даларгина содействовало развитию моноцитоза у гипотиреодных крыс после иммобилизационного стрессорного воздействия.

Количество клеток моноцитарного ростка в ККМ под влиянием даларгина у стрессированных гипотиреодных крыс оставалось без изменений. Так, на 2-е сутки наблюдения данный показатель сохранялся на уровне как у

интактных крыс. К 7 суткам эксперимента численность данных клеток уменьшилась в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 99).

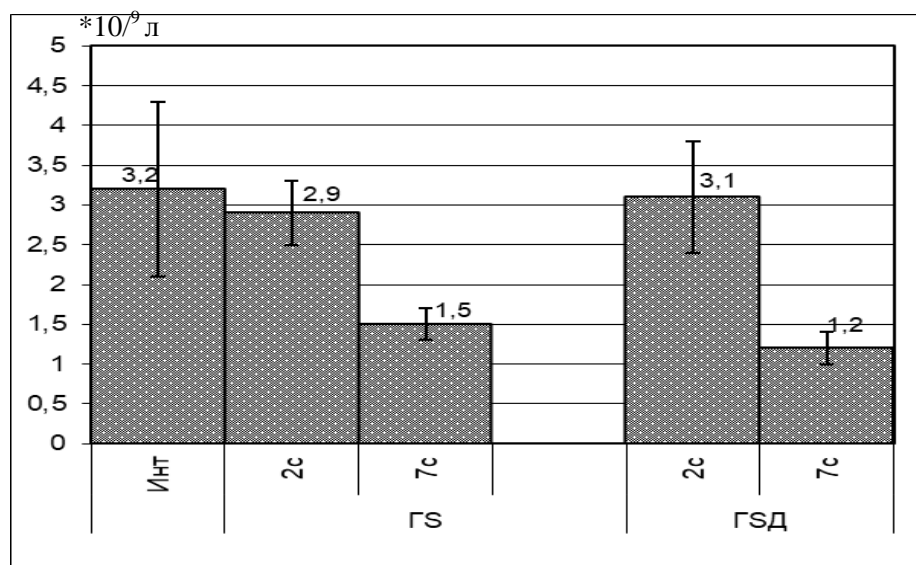


Рисунок 98 – Абсолютное количество моноцитов в периферической крови ( $\times 10^9/l$ ) у стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом не получавших (GS) и получавших (GSD) даларгин, на 100 клеток

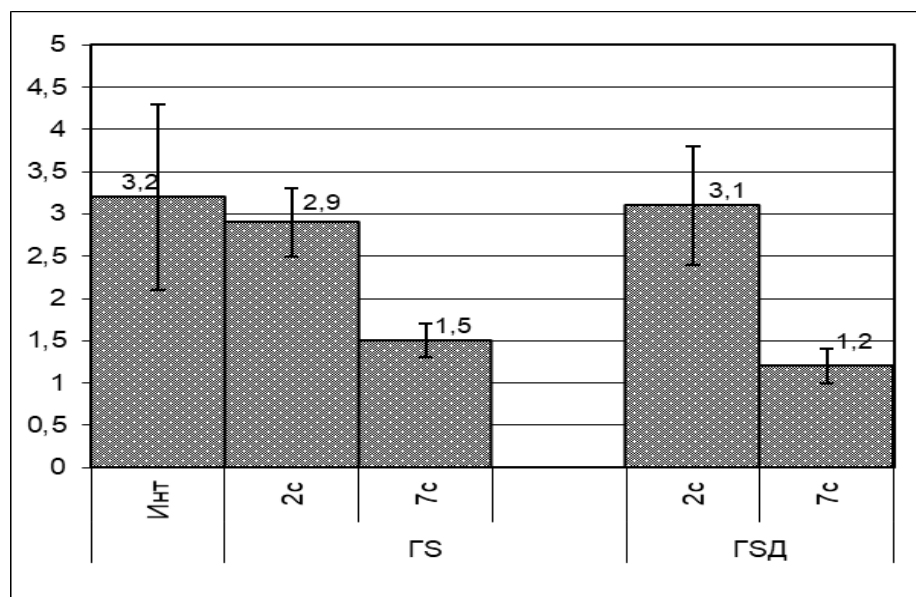


Рисунок 99 – Количество клеток моноцитопоза в красном костном мозге у стрессированных крыс с экспериментальным гипотиреозом не получавших (GS) и получавших (GSD) даларгин, на 1000 клеток

Таким образом, зафиксированный в нашем исследовании моноцитоз у стрессированных гипотиреоидных крыс на фоне введения даларгина, позволяет резюмировать вероятную активацию моноцитопоза даларгином независимо от отсутствия отличий показателей ККМ [415].

При сравнении содержания гемосидерина в БП селезенки у стрессированных крыс с гипотиреозом с коррекцией даларгином и без коррекции на протяжении месяца наблюдения (28 суток) отличий не выявлено. Из этого следует, что у крыс обеих групп сохранялась одинаковая фагоцитарная активность моноцитов/макрофагов. Изменение фагоцитарной функции моноцитов/макрофагов вызвано именно влиянием иммобилизационного стресс-воздействия (рис. 96).

После инъекций даларгина стрессированным гипотиреоидным крысам в периферической крови на 2-е сутки наблюдения изменение суммарной численности всех популяций лимфоцитов не обнаружено.

Однако, к 7 суткам эксперимента выявлен лимфоцитоз у крыс с коррекцией даларгином, причем содержание лимфоцитов было в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) больше, чем у аналогичных крыс, без коррекции даларгином и в 1,3 раза выше нормального значения ( $p < 0,05$ ; рис. 93).

В то же время, в периферической крови обнаружено возрастание численности малых лимфоцитов в 1,5 раза, содержание средних лимфоцитов увеличилось в 2,6 раза, что превысило в 3,4 раза нормальное значение, количество больших лимфоцитов возросло в 2 раза до уровня интактных крыс ( $p < 0,05$ ; рис. 93).

Представленные данные нашего исследования дают основание утверждать, что зафиксированный лимфоцитоз у экспериментальных крыс, после коррекции даларгином, вызван возрастанием количества средних лимфоцитов, образующихся в процессе центрального (антигеннезависимого) лимфопоза.

Вероятно, основанием для развития этого процесса являются:

- усиленная миграция данных клеток из центральных органов гемопоэза;
- замедление их выселения из крови в периферические органы лимфопоза.

После введения даларгина стрессированным крысам с гипотиреозом в ККМ на 2-е сутки наблюдения выявлено уменьшение количества клеток лимфоцитарного ростка до уровня интактных крыс. При этом численность малых лимфоцитов снизилось в 2 раза ( $p < 0,05$ ), количество средних лимфоцитов в 2,8 раза, содержание больших лимфоцитов в 1,8 раза, в сравнении с аналогичными крысами, без коррекции даларгином ( $p < 0,05$ , рис. 94).

На фоне введения даларгина к 7 суткам эксперимента выявлена менее выраженная лимфатизация ККМ малыми лимфоцитами, в сравнении с аналогичными крысами, без коррекции даларгином. В то же время, без коррекции даларгином в ККМ количество малых лимфоцитов было в 3,4 раза больше, чем у интактных крыс, а с коррекцией даларгином зафиксировано превышение нормы в 2 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 94).

На 7-е сутки наблюдения в ККМ численность средних и больших лимфоцитов у стрессированных крыс с гипотиреозом, получавших и не получавших даларгин, не отличалось, но при этом было на уровне интактных крыс (рис. 95).

Однако, важно принять во внимание, что возрастание количества средних лимфоцитов в периферической крови связано вероятно с активацией центрального лимфопоза (в тимусе и ККМ) или замедлением выселения данных клеток в периферические органы лимфопоза. Из этого следует, что состояние центрального лимфопоза следует оценивать сопоставляя его показатели с показателями периферического лимфопоза.

У крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию, после введения даларгина на 2-е сутки наблюдения масса БП селезенки проявила тенденцию к снижению, в сравнении с такими же крыса-

ми, не получавшими даларгин и оказалась в 1,9 раза меньше нормы ( $p < 0,05$ ; рис. 95).

При сравнении размера СТ и их РЦ у стрессированных гипотиреоидных крыс получавших и не получавших даларгин существенных различий не выявлено (рис. 96).

К 7 суткам наблюдения зафиксировано возрастание в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) массы БП селезенки, в сравнении со 2-ми сутками эксперимента, при этом по отношению к интактным крысам, масса БП органа проявила тенденцию к возрастанию. В то же время, размеры селезеночных телец и их реактивных центров сохранялись вдвое меньше нормального значения ( $p < 0,05$ ; рис. 96).

Анализ полученных результатов нашего исследования подтверждает образование новых СТ на 7-е сутки наблюдения у стрессированных гипотиреоидных крыс. Из этого следует, что введение даларгина активирует периферический лимфопоэз.

Таким образом, активация периферического лимфопоэза приводит к возрастанию численности средних лимфоцитов в периферической крови. Вероятно, это является основанием для активации и центрального лимфопоэза, независимо от того, что в ККМ количество средних лимфоцитов оставалось в диапазоне нормального значения.

В результате проведенного исследования установлены основные закономерности влияния даларгина на систему агранулоцитов крови в сочетанных условиях низкого содержания тиреоидных гормонов и иммобилизационного стресс-воздействия.

***У нестрессированных гипотиреоидных крыс*** даларгин оказывал влияние на численность моноцитов в крови и на моноцитарный росток в ККМ.

- влияние даларгина обнаруживалось только в период его введения и впоследствии приводило к быстрой активации моноцитопоэза и нормализации содержания моноцитов в крови, т.е. эффект был кратковременным;

- даларгин активировал фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов, причем эффект был долговременным.

*У стрессированных гипотиреоидных крыс* даларгин проявлял также кратковременное влияние, что стало основанием для развития моноцитоза. При этом необходимо отметить, что долговременный эффект даларгина после иммобилизационного стресс-воздействия не обнаружен, очевидно, это вызвано двукратным введением даларгина перед иммобилизационным стрессорным воздействием, в отличие от нестрессированных крыс с гипотиреозом, которым даларгин вводили десятикратно.

*У нестрессированных крыс с гипотиреозом* после введения даларгина лимфоцитарное звено проявило отличие в реакции на иммобилизационный стресс. Прежде всего, инъекции даларгина предупреждают развитие лимфоцитоза, переходящего в нарастающую лимфопению. Тогда как, сразу после 2-х инъекций, даларгин вызывает лимфопению с тенденцией нормализации численности данных клеток.

*У стрессированных гипотиреоидных крыс* даларгин, наоборот, вызывал устойчивый лимфоцитоз.

У нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс даларгин снижал в 2 раза лимфатизацию ККМ малыми лимфоцитами и активировал центральный лимфопоэз.

На периферический лимфопоэз (в селезенке) даларгин оказывал разное влияние. Так, у нестрессированных гипотиреоидных крыс даларгин замедлял периферический лимфопоэз, в отличие от стрессированных гипотиреоидных крыс, у которых, наоборот, активировал его. Полученные данные подтверждают иммуномодулирующее действие даларгина [80, 82, 417].

### 3 АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Система крови является участником практически всех реакций организма, в том числе и стресс-реакции, т.к. обеспечивает все ткани и органы питательным материалом, кислородом и энергией [179]. Вместе с тем, как и все системы организма, она подвержена влиянию вредных факторов и патологических состояний, которые могут изменять свойства и функциональные способности клеток и органов системы крови. Одним из таких факторов является гипотиреоидное состояние организма.

Как известно, при гипотиреозе поражаются практически все органы и системы. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к нарушениям в метаболизме белков, липидов, углеводов и, как следствие, к нарушению энергетического обмена. По данным литературы [16, 47, 318], результатом нарушения белкового обмена является задержка в организме азотистых продуктов, накопление в тканях муцина, гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, которые, обладая гидратационными свойствами, вызывают тканевые отеки. Нарушение липидного обмена приводит к избыточному накоплению в крови холестерина, триацилглицеринов и бета-липопротеинов [109]. Нарушения углеводного обмена проявляются в торможении утилизации глюкозы и уменьшении ее всасывания в кишечнике [171]. Перечисленные метаболические нарушения формируют картину гипотиреоза и не могут не отразиться на функциях системы крови. На сегодняшний день не изучено влияние гипотиреоидного состояния на кроветворные звенья красного костного мозга, селезенку, кровь у крыс в условиях иммобилизационного стресс-воздействия.

С учетом вышесказанного, изучение состояния ККМ, селезенки, крови у крыс и их функциональных возможностей при низком содержании тиреоидных гормонов и иммобилизационном стрессорном воздействии является актуальным вопросом для решения проблемы измененной реактивности ор-

ганизма. Другой стороной этой проблемы, не менее актуальной для исследования, является решение вопроса о возможности коррекции состояния и функциональных способностей системы ККМ, селезенки, крови в данных условиях.

В связи с этим, цель проведенного исследования заключалась в выявлении особенностей морфофункциональной реакции кроветворных звеньев красного костного мозга, селезенки, крови белых крыс с гипотиреозом при иммобилизационном стресс-воздействии, а также возможность коррекции выявленных изменений посредством введения синтетического аналога опиоидного лей-энкефалина даларгина.

Экспериментальное исследование проводили поэтапно, в соответствии с поставленными задачами.

У крыс-самцов гипотиреоз моделировали на протяжении 8 недель ежедневным введением мерказолила в дозе 10 мг/кг вместе с кормом. Общеизвестно, что мерказолил подавляет тиропероксидазу.

Данная модель гипотиреоза также применялась Н.А. Балакиревым и др. (2019). Авторы имитировали гипотиреоз у крыс на фоне применения мерказолила в дозе 10 мг/кг в течение двух месяцев и отметили, что данный препарат снижает синтез тироксина в ЩЖ, увеличивает скорость выведения йодидов, подавляет активность ферментных систем, принимающих участие в окислении йодидов в йод, что ингибирует йодирование тиреоглобулина и задерживает превращение дийотирозина в тироксин.

Иммобилизационный стресс моделировали по методу Н. Selye, модель нервно-мышечного напряжения – однократная на протяжении 6 часов иммобилизация ненаркотизированных крыс в горизонтальном положении на спине [268].

Ощепкова О.М., Семинский И.Ж., Малышев В.В. (2001) доказали, что при данной модели стресса на протяжении 36-39 часов развивается стадия тревоги, характеризующаяся эозинопенией и повышением концентрации



кортикостерона. Переход в стадию резистентности регистрируется с 39 часов на протяжении последующих двух суток наблюдения, характеризуется эозинофилией и постепенной нормализацией уровня кортикостерона.

Хорошо известно об антиоксидантном [167, 233], антистрессорном [240, 325], антигипоксическом [121] и иммуномодулирующем свойствах даларгина [167]. Исходя из этого, для коррекции состояния кроветворных звеньев КKM, селезенки, крови у гипотиреоидных крыс при иммобилизационном стресс-воздействии в нашем исследовании применяли синтетический аналог лей-энкефалина - даларгин.

*На первом этапе* исследования в соответствии с поставленной задачей проводили оценку тиреоидного статуса, концентрации кортикостерона и процессы ПОЛ у экспериментальных половозрелых крыс-самцов с экспериментальным гипотиреозом при иммобилизационном стресс-воздействии, а также возможность их коррекции.

После отмены мерказолила у крыс устанавливалось гипотиреоидное состояние, что подтверждается уменьшением концентрации тиреоидных гормонов в крови на 2 сутки наблюдения в 5 раз -  $T_3$  и в 6,5 раза - свободного  $T_4$ , к концу эксперимента (28 сутки) – в 2,6-7 раза, соответственно.

Снижение тиреоидных гормонов ( $T_4$  и  $T_3$ ) у гипотиреоидных крыс, вызванных мерказолилом на 62,8 и 19,3 % соответственно, показано в исследовании С.В. Ромащенко (2013), что согласуются с результатами наших исследований.

В нашем исследовании под влиянием мерказолила масса ЩЖ максимально возрастала, при этом после его отмены начинала снижаться, в то время как, масса тела увеличивалась более устойчиво [72, 193].

В исследованиях С.В. Глинник (2006), Е.С. Манюк (2008), С.В. Тишковец (2019) показано достоверное увеличение массы ЩЖ у крыс при мерказолиловом гипотиреозе, что согласуются с нашими результатами.

У стрессированных крыс, независимо от тиреоидного статуса, в стадию тревоги стресса выявлено повышение в 3-6 раза концентрации тиреоидных гормонов, по отношению к первоначальному уровню. Следует отметить, что концентрация тиреоидных гормонов при эутиреозе была в диапазоне нормы, тогда как при гипотиреозе была в 5-6 раз меньше. Причем при эутиреозе отмечена ее нормализация на 7-е сутки наблюдения (стадия резистентности), тогда как на фоне гипотиреоза сохранялся меньше нормального значения до 28 суток наблюдения.

У гипотиреоидных крыс и крыс с эутиреозом концентрация кортикостерона в плазме крови на 7-е сутки наблюдения превышала в 1,6-2,7 раза (соответственно) уровень у интактных животных, но, к концу наблюдения (28 сутки) у гипотиреоидных крыс данный гормон уменьшился до первоначального уровня (2-е сутки наблюдения).

Аналогичные результаты получены Е.А. Гусаковой, И.В. Городецкой (2019), авторы установили, что у гипотиреоидных крыс относительная масса надпочечников не увеличивалась, а уровень кортикостерона был ниже, чем у крыс с эутиреозом. Вероятно, это связано с низкой скоростью белкового синтеза при гипотиреозе, и как следствие не происходит стимуляции секреции гормона АКТГ (пептидной природы) [380].

У крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию, в сравнении с нестрессированными гипотиреоидными крысами обнаружено на 2-е сутки наблюдения возрастание концентрации кортикостерона в 1,4 раза, к 7 суткам эксперимента – снижение в 3 раза, а к концу наблюдения (28 сутки) – вновь возрастание в 5 раз.

В то же время, хорошо известно, что сроки развития стадий при стрессе и напряженность определяются силой и качеством раздражителей [159].

Из анализа литературных источников известно также о связи между ростом ПОЛ в крови и снижением осмотической резистентности эритроцитов

[92, 208, 261]. В свою очередь, свободные радикалы изменяют физико-химические свойства мембран, увеличивают ее проницаемость [161].

Активация процессов ПОЛ была отмечена и другими авторами. Так в исследовании А. В. Солина, Ю. Д. Ляшева (2012) при иммобилизации крыс в течение 6 часов выявлено усиление процессов ПОЛ в крови, увеличивалась концентрация промежуточных и конечных продуктов: ацилгидроперекисей и МДА через 39 часов и 4 суток.

В исследовании Е.Ф. Сурина-Марышева (2008) выявлено, что после действия кратковременного острого иммобилизационного стресса (в течение 5 минут) снижается интенсивность процессов ПОЛ, а повышение первичных продуктов ПОЛ - это результат активности ферментов – каталазы и глутатионредуктазы. Повышение активности АОС происходит за счет истощения ресурсов антиоксидантных ферментных систем, который быстро сменяется обратным процессом, т.е. 5-ти минутный острый стресс вызывал ингибирование процессов ПОЛ.

Известно из исследований зарубежных авторов, что выброс катехоламинов является одной из причин активации ПОЛ при стрессе [359, 418].

Шуст, Л. Г. (2008) при гипертермии ( $t$  40 – 42°C) отметил возрастание в плазме крови ДК на 100 % через 30-60 минут перегревания, содержание МДА увеличивалось на 60-98 % соответственно.

В исследовании Городецкой И.В, Гусаковой Е.А. (2014) показано, что интенсивность ПОЛ зависит от тиреоидного статуса организма. Так, авторы выявили увеличение в крови ДК на 93%, а концентрация МДА в крови не изменялась.

В нашем исследовании продукты ПОЛ у гипотиреоидных крыс активировались, при этом превращение диеновых конъюгатов (ДК) в малоновый диальдегид (МДА) было замедлено, они накапливались в селезенке и частично вымывались в кровь.

На 2 сутки эксперимента уровень ДК в крови возрастал вдвое, и не изменялся до 28 суток наблюдения, но при этом превышал в 2,5 раза нормальное значение.

С 7 суток эксперимента установлено возрастание содержания ДК в селезенке, причем к 28 суткам наблюдения данный показатель в 2,8 раза превышал нормальное значение.

На протяжении месяца наблюдения (28 суток) уровень МДА в крови не изменялся и не выходил за пределы нормы. В то же время в селезенке концентрация МДА на 2-е сутки эксперимента проявила тенденцию к снижению, причем выявлено его возрастание к 7 суткам, а к концу наблюдения (28 суток) превышал в 1,6 раза нормальное значение.

В отношении динамики антиокислительной активности (АОА) в крови зафиксирована тенденция к снижению на 2-е сутки наблюдения, в отличие от интактных крыс, к 7 суткам – возрастание до диапазона нормы, а к концу исследования (28 суток) АОА снова проявила тенденцию к снижению.

На протяжении 7 суток наблюдения АОА в селезенке была в диапазоне значения интактных крыс, но, к концу эксперимента (28 суток) выявлена возрастание данного показателя в 1,6 раза, в сравнении с нормальным значением. Из этого следует, в селезенке АОА оказалась повышенной, в отличие от крови [194].

В нашем исследовании иммобилизационный стресс проводили однократно на протяжении 6 часов. Иммобилизационное стресс-воздействие на протяжении месяца исследования (28 суток) независимо от тиреоидного статуса стимулировал продукты ПОЛ, причем в условиях гипотиреоза ПОЛ изначально имели высокий уровень активности. Так, со 2-х суток эксперимента и до конца наблюдения (28 суток) обнаружено возрастание содержания ДК в крови и в селезенке, что превышало в 4,5-4,4 раза (соответственно), значение у интактных крыс.

На 2-е сутки наблюдения уровень МДА в крови сохранялся в диапазоне нормального значения. К 7 суткам эксперимента отмечено его снижение в 1,7 раза, и к концу эксперимента (28 сутки) оказался в 3,7 раза ниже нормального значения.

В тоже время, отмечено возрастание содержания МДА в селезенке на протяжении 28 суток наблюдения, что оказалось в 1,7 раза больше нормы.

Необходимо отметить возрастание АОА в селезенке в условиях эутиреоза, в то время как на фоне гипотиреоза АОА проявила тенденцию к увеличению, при этом после иммобилизационного стресс-воздействия у гипотиреоидных крыс с 7 суток наблюдения выявлено снижение массы тела и ЩЖ.

Мамонтова Е.В. (2006), Солин А.В, Ляшев Ю.Д. (2012), Городецкая И.В, Гусакова Е.А. (2014) также отмечали активацию ПОЛ в крови крыс после 6-ти часовой иммобилизации, что проявлялось возрастанием концентрации промежуточных и конечных продуктов.

По данным Л.Д. Щербакова (2015), после стрессорного воздействия в сыворотке крови у крыс процессы ПОЛ и АОА изменялись волнообразно в зависимости от стадий стресс-реакции, что согласуются с результатами нашего исследования.

Введение даларгина нестрессированным крысам с гипотиреозом (ежедневно в течение 10 дней) нормализовало содержание тиреоидных гормонов в крови, снижает уровень кортикостерона, а к концу наблюдения – и массу щитовидной железы (ЩЖ). В то время как, у стрессированных крыс даларгин (введение в/м, двукратно - за сутки и непосредственно перед иммобилизацией) только поддерживал индуцированные стрессом эффекты - повышение уровня тиреоидных гормонов, уменьшение массы ЩЖ и концентрации кортикостерона.

Даларгин в условиях гипотиреоза снижал суммарную концентрацию продуктов ПОЛ в крови, преимущественно у стрессированных гипотиреоид-

ных крыс, что связано с антиоксидантными свойствами и стресс-лимитирующим действием даларгина [67, 68, 69, 227].

Анализ полученных данных первого этапа эксперимента позволяет сделать следующее заключение:

- после введения мерказолила крысам на протяжении 8 недель зафиксировано установление у них гипотиреоидного состояния, об этом свидетельствуют возрастание массы тела, ЩЖ и активация ПОЛ. Принимая во внимание, что мерказолил выводится из организма за 5-6 часов [214], становится очевидным, что все изменения, обнаруженные на протяжении месяца (28 суток) наблюдения вызваны низким содержанием тиреоидных гормонов, а не действием мерказолила;

- после иммобилизационного стресс-воздействия у крыс, независимо от тиреоидного статуса установлено возрастание концентрации тиреоидных гормонов, однако, в условиях гипотиреоза в стадию тревоги стресс-реакции данный показатель оказался в 5-6 раз меньше и не увеличивался в стадию резистентности до уровня интактных крыс, но при этом отмечено уменьшение массы тела и массы ЩЖ;

- у гипотиреоидных крыс и крыс с эутиреоидным статусом на 7 сутки эксперимента концентрация кортикостерона в плазме крови возрастала и была больше нормы, к 28 суткам наблюдения нормализовалась. Кроме того, у стрессированных крыс с гипотиреозом данный показатель был выше, в сравнении с нестрессированными гипотиреоидными крысами.

- продукты ПОЛ активировались на фоне иммобилизационного стрессорного воздействия, независимо от тиреоидного статуса. Следует отметить накопление в крови и в селезенке продуктов ПОЛ в больших концентрациях на фоне гипотиреоидного состояния, тогда как, АОА сохранялась низкой;

- под влиянием даларгина на фоне гипотиреоза в крови снижалась суммарная концентрация продуктов ПОЛ, главным образом у стрессированных гипотиреоидных крыс, в отличие от нестрессированных крыс с гипотиреозом, у

которых иммобилизационный стресс уменьшал уровень кортикостерона, нормализует концентрацию тиреоидных гормонов в крови, при этом к 28 суткам эксперимента нормализует ЩЖ. Следует отметить, что даларгин у стрессированных крыс сохранял индуцированные стрессом эффекты – возрастание концентрации тиреоидных гормонов и снижение массы ЩЖ, еще сильнее снижал концентрацию кортикостерона, в отличие от гипотиреоидных крыс. Из этого следует, даларгин защищает организм от разрушающего воздействия стресса.

*На втором этапе эксперимента* определяли морфофункциональные изменения в эритроидном звене красного костного мозга, красной пульпе (КП) селезенки, в крови при гипотиреозе в условиях иммобилизационного стресс-воздействия и возможность коррекции выявлений нарушений даларгином.

О влиянии гипотиреоза и разных видов стресса на систему крови известно достаточно давно, но в настоящее время не изучены изменения в разных звеньях кроветворения при экспериментальном гипотиреозе в условиях иммобилизационного стресс-воздействия, что является актуальным.

Кроме того, известно, что осмотическая резистентность отражает проницаемость эритроцита по отношению к различным веществам и зависит от формы клетки и свойств мембраны [140].

Установлено, что костный мозг реагирует на экстремальное воздействие изменением соотношения различных популяций делящихся и дифференцирующихся клеток, входящих в его состав [14, 114, 207].

При экспериментальном гипотиреозе, вызванным мерказолилом, в исследовании Магадеева К.Р. (2009) выявлено нарушение эритро и лейкопоэза, установлено в крови развитие эозинофелии, лейкоцитоза и моноцитоза.

В результате проведенного исследования выявлено, что недостаточное содержание тиреоидных гормонов вызывало существенные структурно-функциональные изменения в периферической крови, проявляющиеся в

долговременном уменьшении ОРЭ, дестабилизации мембран эритроцитов и усилении гибели данных клеток.

Выявленные изменения стимулировали эритропоэз по гетеробластическому пути, что вызывал макроцитоз в крови на 2-е сутки наблюдения. С 7 суток наблюдения установлено возрастание в крови количества микроцитов, в это же время отмечено снижение компенсаторных и резервных возможностей ККМ (снижались индексы пролиферации и созревания клеток эритроцитарного ряда и депо зрелых эритроцитов), которые к концу наблюдения (через 1 месяц) истощались.

С.А. Бриллиант, Б.Г. Юшков (2020) изучали влияние иммобилизационного стресса на эритроидное звено костного мозга по методу Н. Selye (1936) и отметили, что на фоне стресс-реакции происходит разрушение старых эритроцитов и активация эритропоэза в костном мозге с последующим выходом ретикулоцитов в кровотоки для восстановления популяции эритроцитов и запуска компенсаторно-приспособительных механизмов.

В работе Новожилова А.В. и др. (2013) отмечен выброс из депо старых эритроцитов, развитие ретикулоцитоза и усиление эритропоэза при иммобилизационном стрессе.

А.Х. Шантыз с соавторами (2012) при исследовании нарушений эритропоэза в условиях экспериментального гипотиреоза выявили отклонение от нормы морфологических, биохимических показателей крови и уровня тиреоидных гормонов. Для коррекции выявленных нарушений авторы рекомендуют применять йодополимерный препарат «Йодовит». Применение данного препарата способствует восстановлению в крови количества эритроцитов и гемоглобина, повышает содержание тетра- и трийодтиронина, одновременно снижает уровень тиреотропного гормона. Также авторами отмечены положительные сдвиги в биохимических показателях, что расценивается это как признак восстановления обменных процессов.



В работе О.А. Макаровой (2003), О.В. Гавриловой (2007) показано, что иммобилизационный стресс (на модели Н. Selye) существенно подавлял эритропоэз, уменьшал резерв эритроцитов, в 90 раз снижал ОРЭ, что привело к повышенному распаду данных клеток в селезенке и развитию кратковременной эритропении.

В нашем исследовании воздействие иммобилизационного стресса на эритроидное звено у гипотиреоидных крыс и крыс с эутиреозом отличалось. У крыс с эутиреозом в стадию тревоги стресс-реакции отмечено сильное снижение ОРЭ, повышенная гибель эритроцитов, торможение индекса пролиферации и созревания клеток эритрона, опустошение костномозгового депо зрелых эритроцитов. Тогда как у нестрессированных крыс с гипотиреозом, в это же время, ОРЭ снижалась медленнее, меньше разрушалось эритроцитов, эритропоэз стимулировался по гетербластическому пути, что послужило причиной возрастания костномозгового депо зрелых эритроцитов.

У крыс с эутиреозом в стадию резистентности (7-е сутки наблюдения) выявлено повышение ОРЭ, уменьшение в 2 раза гибели эритроцитов, при этом эритропоэз сохранялся заторможенным, что привело к снижению костномозгового депо зрелых эритроцитов.

*У стрессированных крыс с гипотиреозом*, все эти выявленные нарушения оказались слабее выражены, причем к 28 суткам эксперимента костномозговое депо зрелых эритроцитов был в 2 раза больше в отличие от крыс с эутиреоидным статусом и нестрессированных гипотиреоидных крыс [74, 75, 76].

В исследовании Магадеева К.Р. (2009) выявлено, что экспериментальный гипотиреоз, вызванный мерказолилом также вызывал нарушения эритропоэза, что согласуется с результатами нашей работы. Автор отмечает, что ингаляционное и пероральное введение необработанного янтаря способствует восстановлению гематологических показателей организма.

В результате проведенного исследования установлено: даларгин оказывал положительное действие на картину красной крови у нестрессированных гипотиреоидных крыс и крыс с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стресс-воздействию.

Введение даларгина нестрессированным крысам с гипотиреозом еще больше ослабило ОРЭ, но активировало эритропоэз по гомобластическому пути, что стало возможным сохранение костномозгового депо эрелых эритроцитов и их численности в периферической крови без анизоцитоза.

В то же время, после введения даларгина стрессированным крысам с гипотиреозом снижение ОРЭ не наблюдалось, хотя остальные эффекты даларгина проявлялись еще сильнее.

Полученные данные второго этапа эксперимента позволяют резюмировать:

- у нестрессированных крыс с гипотиреозом обнаружено долговременное снижение ОРЭ, активация разрушения эритроцитов в селезенке, что стало основанием перенапряжения компенсаторных возможностей ККМ и истощения костномозгового резерва эритроцитов;

- у стрессированных гипотиреоидных крыс отмечено возрастание ОРЭ, снижение разрушения эритроцитов в селезенке, нормализация скорости созревания эритроцитов, увеличение их костномозгового резерва;

- даларгин, введенный нестрессированным гипотиреоидным крысам оказывал на эритроидное звено два разнонаправленных действия: еще сильнее уменьшал устойчивость эритроцитов, при этом повышал компенсаторные возможности эритрона в ККМ, что впоследствии привело к восстановлению костномозгового депо зрелых эритроцитов и их численности в периферической крови;

- у стрессированных гипотиреоидных крыс после инъекций даларгина выявлено существенное уменьшение гибели эритроцитов в селезенке, стимуляция пролиферации и созревания клеток эритропоэза по гомобластическому

пути, нормализация численности и состава эритроцитов в периферической крови.

*На третьем этапе* проведенного исследования выявлены патоморфологические изменения в лейкоцитарной формуле, в мегакариоцитарном и лейкоцитарном звеньях ККМ при экспериментальном гипотиреозе в условиях иммобилизационного стресс-воздействия, а также возможность их коррекции даларгином.

Из анализа доступных литературных источников известно, что на любое стрессорное воздействие организм отвечает триадой симптомов; это проявляется в увеличении активности коркового слоя надпочечников, редукции тимуса и лимфатических узлов, появлением эрозий на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и по Г.Селье протекает в три стадии: тревоги, резистентности и истощения [154].

Г.Селье (1936) были описаны изменения в системе крови через 6-8 часов после стрессорного воздействия такие как: лимфопения, эозинопения и нейтрофилез.

Известно, что однократное стрессорное воздействие, как правило, направлено на быструю адаптацию организма, а хроническое действие стрессоров угнетает адаптивные реакции и как следствие развивается патология. От соотношения активностей стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем зависит адаптивный ответ кроветворной ткани [115].

Маткина О.В. (2014) указала, что редукция лимфоидной ткани является неспецифическим маркером общего адаптационного синдрома, и выражается в изменении морфологической структуры селезенки при стрессорных нагрузках.

Полученные данные нашего исследования демонстрируют увеличение в 1,5 раза количества мегакариоцитов в ККМ на фоне низкого содержания тиреоидных гормонов в течение 28 суток эксперимента, тогда как иммобили-

зационный стресс нормализовал данный показатель, вызывал непродолжительное его возрастание на 7-е сутки наблюдения (стадия резистентности).

После коррекции даларгином у нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс отмечена нормализация содержания мегакариоцитов в ККМ [78].

В условиях низкого содержания тиреоидных гормонов на 2-е сутки наблюдения в периферической крови моноциты не обнаружены, при этом абсолютное количество лейкоцитов сохранялось в пределах нормального значения, хотя изменялось их соотношение.

На 7-е сутки эксперимента в крови выявлены лимфопения, стойкая эозинопения, разнонаправленные волнообразные колебания количества нейтрофилов и лимфоцитов. Независимо от эозинопении и периодической нейтропении в ККМ сохранялся нормальный миелопоэз и костномозговой резерв зрелых эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов. Отсюда следует, что обнаруженные в условиях гипотиреоза лимфопения, эозинопения, нейтрофилопения вызваны торможением выселения зрелых моноцитов, эозинофилов, нейтрофилов из ККМ в кровь, что очевидно связано с дефицитом энергии, создаваемым гипотиреозом.

Колебания количества лимфоцитов в периферической крови вызвано колебанием количества малых лимфоцитов, одновременно с этим численность средних лимфоцитов постепенно увеличивалась, а больших лимфоцитов сохранялось без изменений.

Численность всех форм лимфоцитов в ККМ возрастала, что свидетельствует о лимфатизации ККМ и стимуляции центрального лимфопоэза. О депрессии периферического лимфопоэза указывает прогрессивное уменьшение размера СТ и их РЦ в белой пульпе селезенки.

У крыс с гипотиреозом после иммобилизационного стресс-воздействия на 2-е сутки наблюдения выявлено возрастание в периферической крови количества моноцитов, кроме того, непродолжительная лейкопения на 7-е сут-

ки наблюдения, что связано с уменьшением численности эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов. Следует отметить, что эозинопения сопровождалась непродолжительным торможением эозинофилопоэза и не приводила к истощению костномозгового резерва зрелых эозинофилов.

Кроме того, причиной развития нейтропении оказалось раннее и более продолжительное замедление нейтрофилопоэза, что привело к истощению депо зрелых нейтрофилов, которое восстанавливалось к 28 суткам эксперимента.

Зафиксированная лимфопения сопровождалась уменьшением в крови численности малых лимфоцитов и параллельной лимфатизацией ККМ на фоне нормальной численности клеток центрального лимфопоэза.

К 28 суткам наблюдения лимфопения сменялась выраженным лимфоцитозом, которому сопровождало сохранение размеров селезеночных телец, но при этом отмечено уменьшение их реактивных центров, это свидетельствует на частичное сохранение депрессии периферического лимфопоэза.

Известно, что даларгин первоначально применялся для лечения язвенной болезни желудка, но в связи с его широким спектром действия область его использования расширилась. Опиоидные пептиды участвует в регуляции иммунной системы, артериального давления и частоты сердечных сокращений.

В своих работах О.Б. Сеин с соавторами (2013), А.Н. Зохиров (2013) также отмечают, что даларгин уменьшает моторику желудка и кишечника, угнетает желудочную секрецию.

Инъекции даларгина нестрессированным гипотиреоидным крысам способствовало нормализации количества моноцитов в периферической крови (только на период введения даларина), вызывала более раннюю и непродолжительную эозинопению, устойчивую лейкопению, обусловленную нейтро- и лимфопенией.

Однако, с 7 суток эксперимента эозинофильный росток в ККМ был замедлен, нейтрофильный росток кратковременно стимулировался, базофильный, моноцитарный, лимфоцитарный ростки сохранялись такими же, как у гипотиреоидных крыс, без введения даларгина.

В это же время, у стрессированных гипотиреоидных крыс после введения даларгина выявлена более ранняя и кратковременная эозинопения, не приводящая к нарушению интенсивности эозинофилопоэза.

Активация созревания нейтрофилов и лимфопоэза (как центрального, так и периферического), способствовали полной ликвидации лейкопении, нейтропении, лимфопении. При этом костномозговое депо зрелых нейтрофилов оставалось в пределах нормы, вдвое снизилась лимфатизация ККМ, нормализовалось количество клеток базофильного ростка, практически без изменений сохранился моноцитарный росток.

Таким образом, результаты третьего этапа эксперимента позволяют сделать следующее заключение:

- экспериментальный мерказолиловый гипотиреоз вызывал стойкую эозинопению, разнонаправленные волнообразные колебания численности нейтрофилов, лимфоцитов в периферической крови, лимфатизацию ККМ, стимуляцию мегакариоцитарного ростка, центрального лимфопоэза, депрессию периферического лимфопоэза, при этом сохранял нормальный миелопоэз и костномозговой резерв зрелых эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов;

- иммобилизационное стресс-воздействие в условиях гипотиреоза на лейкоцитарное звено проявлялось более поздней и менее продолжительной эозинопенией, кратковременной лейкопенией, лимфо- и нейтропенией, что привело к лимфатизации ККМ, торможению нейтрофилопоэза и частичному сохранению депрессии периферического лимфопоэза;

- после введения даларгина нестрессированным и стрессированным гипотиреоидным крысам установлена более ранняя и непродолжительная эозинопения, активация нейтрофилопоэза, снижение лимфатизации ККМ;

- инъекции даларгина нестрессированным крысам с гипотиреозом провоцировало устойчивую лейкопению, нейтро- и лимфопению, торможение эозинофилопоэза, но при этом не оказывало существенного влияния на лимфопоэз;

- установлено, что введение даларгина стрессированным крысам с гипотиреозом полностью ликвидировало лейкопению, нейтро- и лимфопению, ограничивало замедление эозинофилопоэза, стимулировал центральный и периферический лимфопоэз, что вызывал отсроченный лимфоцитоз.

В результате проведенного экспериментального исследования можно констатировать, что кроветворные звенья красного костного мозга, селезенка, кровь нестрессированных и стрессированных белых крыс с экспериментальным гипотиреозом претерпевали существенные морфофункциональные изменения, которые вызваны метаболическими гормональными влияниями и частично могут подвергаться коррекции с помощью опиоидных энкефалинов (в частности, даларгина) [79, 80, 81, 82].

## 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### 4.1 Выводы

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

2. Установлено, что при коррекции экспериментального гипотиреоза даларгином у стрессированных белых крыс снизилась масса щитовидной железы в 4,9 раза на фоне увеличения продукции тиреоидных гормонов при одновременном снижении кортикостерона в крови. Снижение массы селезенки было незначительным, но проявилось уменьшение селезеночных телец в 1,4 раза и их реактивных центров 1,85 раза, с одновременным увеличением накопления продуктов липопериоксидации на 25% и возрастанием её антиокислительной активности органа на 42,5%.

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

4. Выявлено, что при экспериментальном гипотиреозе в костномозговом депо в 2 раза снижается количество эритроцитов, в 3 раза уменьшается



пролиферация и в 16 раз дифференцировка клеток эритрона, приводящие к снижению осмотической резистентности эритроцитов в 2 раза и их усиленной гибели в селезенке.

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

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

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, но 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, нейтро- и лимфопении и замедлялся эозинофилопоэз.

10. Влияние стресса на лейкоцитарное звено в условиях гипотиреоза проявлялась менее продолжительной эозинопенией, кратковременной лейкопенией, лимфо- и нейтропенией, которая сопровождалась более интенсивной лимфатизацией красного костного мозга (малых лимфацитов 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 вследствие чего происходит отсроченный лимфоцитоз.

## 4.2 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.

### **4.3 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 СОКРАЩЕНИЙ

АОА – антиокислительная активность

АМФ – аденозинмонофосфат

АФК - активные формы кислорода

Б – большие лимфоциты

БП - белая пульпа селезенки

БН – базофильные нормобласты

Г – гипотиреоз

ГК - глюкокортикоиды

ГГАС - гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система

GS – стрессированные белые крысы с гипотиреозом

ГД – нестрессированные белые крысы с гипотиреозом и коррекцией даларгином

GSД – стрессированные крысы с коррекцией даларгином

Д – даларгин

ДК - диеновые конъюгаты

ИП – индекс пролиферации

ИС – индекс созревания

КА - катехоламины

КП - красная пульпа селезенки

ККМ - красный костный мозг

МДА - малоновый диальдегид

МЦ – миелоциты

ММЦ – метамиелоциты

М – малые лимфоциты

оТ<sub>3</sub> - обратный (реверсивный) трийодтиронин

ОН – оксифильные нормобласты

ОРЭ – осмотическая резистентность

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ПЭБ – проэритробласты

ПН – полихроматофильные нормобласты

ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы

РЦ - реактивный центр селезеночного тельца

СТ - селезеночное тельце

СЯ – сегментоядерные нейтрофилы

С – средние лимфоциты

ТБК - тиабарбитуровая кислота

ТТГ - тиреотропный гормон

T<sub>3</sub> - трийодтиронин

T<sub>4</sub> - тетраiodтиронин (тироксин)

Эр – зрелые эритроциты

S – стресс

## Список литературы

1. Абдулхабирова Ф.М., Бабарина М.Б. Современные методы диагностики и лечения синдрома гипотиреоза // Трудный пациент. 2014. № 7. Т. 12. С. 42-47.
2. Абрамова Л.Л., Мухаметов А.И. Морфофизиология адреналовой железы при сочетанном воздействии термического и иммобилизационного стрессов // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2013. № 6 (44). С. 212–214.
3. Абрамова А.Ю., Коплик Е.В., Алексеева И.В., Перцов С.С. Уровень глюкозы в крови крыс с разной поведенческой активностью в динамике многократных стрессорных нагрузок // Росс. мед. биол. Вестник им. акад. П.П. Павлова. 2019. Т. 27. № 1. С. 10-19.
4. Александрова Е.А., Гайдашева Е.В., Бруневич Э.З. Хроническая интоксикация витамином А как причина формирования цирроза печени // Фарматека. 2010. №10. С. 37-41.
5. Авдеева Л.В., Воробьева С.А. Гормональная регуляция обмена веществ и функций организма // Биохимия. Москва: ГЭОТАР. Медиа. 2005. С. 545-616.
6. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М: Медицина 1990. 384 с.
7. Авылов Ч. Влияние стресс-факторов на резистентность организма свиней // Ветеринария с.-х. животных. 2006. № 3. С. 46-47.
8. Алексеенко С.А., Тимошин С.С., Болоняева Н.А. Влияние даларгина на репаративную способность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при различных гастроэнтерологических заболеваниях // Дальневосточный мед журн. 2010. № 3 С. 24-8.

9. Алмакаева Л.Ф., Козлов В.Н., Байбурина Г.А., Камилов Ф.Х. Перекисное окисление липидов в тканях крыс с экспериментальным гипотиреозом и коррекцией гипотиреоза йодстевиолгликозидом // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 2. С. 107.
10. Аметов А.С. Проблемы эндокринологии // 2007. Т. 53. № 2. С.49-54.
11. Андриюхова Е.С., Таширева Л.А., Вторушин С.В., Завьялова М.В., Перельмутер В.М. Макрофаги селезенки: особенности популяционного состава и функции // Цитология. 2022. Т. 64. № 1. С. 14-25. DOI: 10.31857/S0041377122010023.
12. Антелава Н.А. Медицинские новости Грузии. 2001. № 4. С. 7-9.
13. Архипова Э.В., Етобаева И.Г., Шантанова Л.Н., Мондодоев А.Г. Фармакотерапевтическая эффективность комплексного растительного средства «Тиретон» при экспериментальном гипотиреозе // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-5. С. 901-902.
14. Арташян О.С., Юшков Б.Г., Мухлынина Е.А. Изучение функциональной активности тучных клеток при иммобилизационном стрессе // Цитология. 2006. Т. 48. № 8. С. 665-668.
15. Афанасьева Ю.И., Кузнецова С.Л., Юрина Н.А. Гистология, цитология и эмбриология М: Медицина. 2004. 766 с.
16. Ахметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство» 2009. 496 с.
17. Ахметов А.С., Белоножкина Е.С., Павлюченко И.И., Басов А.А. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты // Проблемы эндокринологии. 2007. Т. 53. № 2. С. 48-55.
18. Бабкина Т.Н., Ушакова Т.М. Корреляция растройств редокс-гомеостаза и уровня метаболических процессов при гипотиреозе у собак // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2021. № 3 (51). С. 37-40.

19. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреология: учебное пособие М: Медицина. 2007. 816 с.

20. Балакирев Н.А., Дельцов А.А., Максимов В.И., Козлов С.А., Староверова И.Н. Поведенческая активность крыс при экспериментальном гипотиреозе и его коррекции йодсодержащими препаратами // Российская сельскохозяйственная наука. 2019. Т. 1. № 1. С. 58-61. doi:[10.31857/S2500-26272019158-61](https://doi.org/10.31857/S2500-26272019158-61).

21. Балтухаева Т.А. Нарушения метаболизма железа в условиях тиоцианатного гипотиреоза и способы его коррекции: дис...канд. вет. наук. Иркутск. 2006. 145 с.

22. Барабой В.Н., Брахман И.И., Голотин В.Г., Кудрашов Ю.Б. Перекисное окисление и стресс. С-Петербург: «Наука» 1992. С. 34-133.

23. Баранова Г.А. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения при гипотиреозе // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011. № 1. С. 46-54.

24. Беляева Г.Б., Габилин О.В., Вавилова Т.В. и др. Восстановление утраченной функции селезенки методом ксенотрансплантации культур клеток // Вестник гематологии. 2005. Т. 1. № 3. С. 40–46.

25. Берёзов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия М: Медицина. 2004. 704 с.

26. Бильжанова Г.Ж., Чекуров И.В., Вишневская Т.Я. Морфофункциональный профиль щитовидной железы самцов крыс Wistar в рамках экспериментальной модели «Гипотиреоз-стресс // Известия Оренбургского ГАУ – 2016. № 2 (58) С. 177-180.

27. Билич Г.Л., Крыжановский В.А. Универсальный атлас (цитология, гистология, анатомия человека) // М: ОНИКС. 2005. 1007 с.



28. Бирюкова Е.В., Килейников Д.В., Соловьева И.В. Гипотиреоз: современное состояние проблемы // *Медицинский совет*. 2020. (7):96–107. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-96-107.
29. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. // *Эндокринология* 2-е изд., перераб. и доп. С-Петербург: СпецЛит. 2007. 398 с.
30. Бузуева И.И., Филюшина Е.Е., Шмерлинг М.Д. и др. Влияние хронического стресса на структуру надпочечника крыс гипертензивной линии Нисаг после превентивного лечения теразолином // *Бюллетень СО РАМН*. 2010. Т. 30. № 4. С. 267-273.
31. Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. 26(3). С. 103-112.
32. Булгаков С.А. Даларгин в гастроэнтерологии М.: 2008 49 с.
33. Булгаков С.А. Даларгин в панкреатологии гастроэнтерологии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009. (Прилож. 34).
34. Булгаков С.А. Агонисты опиатных рецепторов в гастроэнтерологической практике Доказательная гастроэнтерология. 1-2. 2015. С. 14-18. doi: 10.17116/dokgastro 201541-214-18.
35. Будневский А.В., Грекова Т.И., Бурлачук В.Т. Гипотиреоз и нетиреоидные заболевания. Петрозаводск: ИнтелТек 2004. 169 с.
36. Булыгин В.Г., Тихонова Е.П., Булыгин Г.В. Активность ферментов в лимфоцитах детей и взрослых, больных хроническими вирусными гепатитами В и С / *Клинич. лаб. диагностика*. 2012. №10. С. 20-22.
37. Богомоллов Н.Н., Пахольчук П.П., Прохоров Н.Б. Клиника и результаты лечения больных с вторичным гиперпаратиреозом // *Вестник хирургии*. 2014. Т. 173. №6. С. 50-51.

38. Бондарь Т.П., Эльмесова Л.А. Влияние тиреоидных гормонов на периферическое звено эритрона // Вестник Ставропольского гос. университета. 2012. 78(1). С. 210-215.

39. Божко А.П., Городецкая И.В. Роль белкового синтеза в реализации протекторных кардиальных эффектов тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2000. Т. 86. № 3. С. 349–357.

40. Бриллиант С.А., Юшков Б.Г. Гемаглобиновый ответ организма на иммобилизационный стресс // Вестник Уральской мед. Академической науки. 2020. Т.17. № 4. С. 266-271. DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-266-277.

41. Брындина И.Г., Багаутдинов М.Р., Васильева Н.Н. и др. Церамиды скелетных мышц, печени и легких грызунов при хроническом эмоциональном стрессе и моделированной невесомости // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. № 2(39). С.108-109.

42. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Сулкарнаева Г.А., Шаполов П.Я. О роли щитовидной железы в регуляции гемостаза. Москва. Медицинская книга. 2006. 95 с.

43. Бяловский Ю.Ю., Булатецкий С.В., Глушкова Е.П. Системная организация неспецифических механизмов адаптации в восстановительной медицине / Воронеж. изд-во РИТМ. 2017. 406 с.

44. Васильева Л.С., Макарова О.А. Предупреждение глицином стресс-индуцированных нарушений эритропоэза и развития анемии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2001. № 5. С. 20-23.

45. Васильева Л.С., Филиппова Т.П. Дисстресс в патогенезе прогрессирующих форм туберкулёза легких // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. №6. 2006. С. 202-208.

46. Васильева Л.С., Макарова Н.Г., Гармаева Д.В. Возможность коррекции уровня тиреоидных гормонов и состояния печени при гипотиреозе

синтетическим энкефалином даларгином // Инновационные технологии в образовательной и клинической работе Иркутского государственного медицинского университета. Иркутск. 2012. вып. 2 С. 33.

47. Вербовой А.Ф. Синдром гипотиреоза // Фарматека. 2015. Т-10. № 3. С. 8-11.

48. Вербовой А.Ф. Гипотиреоз: клиническая картина и лечение // Врач. 2015. № 10. С. 21-24.

49. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Неспецифическая резистентность, иммунитет и гемостаз единая гуморальная система организма // Тромбозы, кровоточивость и болезни сосудов. М: 2002. № 1. С. 81-83.

50. Вишневская Т.Я., Капинус В.В. Селезенка кошки в аспекте гистофизиологии лимфоидной ткани и микрососудов // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2011. № 3 (31). ч.2. С. 342-345.

51. Власов А.П., Бунятян Н.Д., Быханова О.Н., Григорьева Т.И., Шибитов В.А., Анашкин С.Г. Восстановление детоксикационной способности организма при эндотоксикозе под действием антиоксидантной терапии // Клинич. фармакология и терапия. 2013. № 1. С. 51-54.

52. Волков В.П. Новый алгоритм морфометрической оценки функциональной иммуноморфологии селезенки [Электронный ресурс] // Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал. 2015. № 5-6 (18).

53. Волкова Ю.В. Возрастные особенности изменения содержания низкомолекулярных антиоксидантов в мозге и печени крыс, подвергнутых имобилизационному стрессу // Учен. зап. Таврического нац. универ. им. В.И. Вернадского. 2011. Серия. Биология, химия. Т. 24. № 2. С.91–96.

54. Волянський А.Ю., Кучма І.Ю., Симиренко Л.Л. Вплив екзогенного тироксину на рівень специфічного антитілогенезу за умов імунізації АДП-анатоксином // та ін Вісник наукових досліджень. 2008. № 3. С. 69–71.

55. Вольвачев В.Н. Эндемический зоб у крупного рогатого скота. Лечение и профилактика: автореф. дис...д-ра. вет. наук: Красноярск. 2000. 39 с.

56. Влияние тималина на иммунитет и гемостаз больных с абсцессами легких /. Кузник Б.И., Будажабон Г.Б., Даренская С.Д., Лиханов И.Д. // Тромбоз, гемостаз и реология. 2002. № 3 (11). С. 29-32.

57. Влияние иммуномодулирующей терапии на течение острых и хронических заболеваний легких у взрослых и детей / Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Гаймоленко И.Н. и др. // Медицинская иммунология. 2003. Т. 5. № 3. С. 301.

58. Влияние тимомиметика вилона на состояние свертывающей системы крови и фибринолиза у больных сахарным диабетом 1 типа разного возраста / Кузник Б.И., Колесниченко Л.Р., Ключерова Н.Н. и др. // Успехи геронтологии. 2006. вып. 19. С. 107-115.

59. Взаимосвязь иммунной и липидтранспортной систем организма в норме и при дисфункции щитовидной железы: дис...канд. мед. наук: Малахова Ю.И. Курган. 2012. 136 с.

60. Гаврилов В.Б., Мишкогрудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / Лабораторное дело 1983. № 3. С. 158-160.

61. Гаврилова О.В. Патогенетическое обоснование коррекции нарушений в эритроидном звене системы крови при экзоинтоксикациях и стрессе с помощью арабиногалактана: автореф. дис...канд. биол. наук: Иркутск. 2007. 21 с.

62. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология Книга 2. М.: БИНОМ. 2018 696 с.

63. Галямина А.Г., Коваленко И.Л., Смагин Д.А., Кудрявцева Н.Н. Изменение экспрессии генов нейромедиаторных систем в вентральной тегментальной области депрессивных мышей: данные RNA-SEQ // Журнал высшей нервной деятельности. 2017. Т. 67. № 1. С. 113-128.

64. Гарипова М.И., Усманова Р.Р., Веселов С.Ю., Зинатуллина Л.Р., Шигапова А.И., Новоселова Е.И. Закономерности транспорта гидрофильных

гормонов в крови человека // Вестник Башкирского университета 2013. Т. 18. № 4 С.1062-1064.

65. Гармаева С.Б. Гигиенические аспекты транзиторного неонатального гипотиреоза: автореф. дис...канд. мед. наук: Иркутск. 2006. 26 с.

66. Гармаева Д.В., Васильева Л.С., Макарова Н.Г. Коррекция арабиногалактаном нарушений, вызванных гипотиреозом в сочетании со стрессом // Труды Кубанского государственного аграрного университета. Серия: ветеринарные науки. Краснодар. 2009. № 1. (ч. 2). С. 262-265.

67. Гармаева Д.В., Васильева Л.С., Макарова Н.Г. Корректирующее действие даларгина при экспериментальном гипотиреозе // Вестник Северо-Восточного Федерального университета имени М.К. Аммосова. Якутск. 2011. Т. 8 № 2 С. 50-54.

68. Гармаева Д.В., Васильева Л.С., Макарова Н.Г. Коррекция даларгином процессов липопероксидации у нестрессированных животных с гипотиреозом // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. Иркутск. 2011. № 6 С. 160-163.

69. Гармаева Д.В., Васильева Л.С., Макарова Н.Г. Перекисное окисление липидов в условиях гипотиреоза и его коррекция даларгином: материалы межд. научн.-практ. конф. Актуальные вопросы инвазионной и инфекционной патологии животных. Улан-Удэ. 2008. С. 126-128.

70. Гармаева Д.В., Васильева Л.С., Макарова Н.Г. Корректирующее действие арабиногалактана при экспериментальном гипотиреозе: материалы межд. научн.-практ. конференции Вклад молодых ученых в реализацию приоритетного национального проекта «Развитие АПК». Троицк: УГВМ. 2008. С. 20-22.

71. Гармаева Д.В., Васильева Л.С., Макарова Н.Г. Процессы липопероксидации в условиях гипотиреоза и возможность их коррекции: материалы межд. научн.-практ. конференции «Современная деятельность сельхозтова-

ропроизводителей и научных организаций в развитии АПК Центральной Азии» Иркутск. 2008. С. 100-104.

72. Гармаева Д.В., Васильева Л.С. Концентрация тиреоидных гормонов в плазме крови, массе тела и щитовидной железы у нестрессированных и стрессированных животных с гипотиреозом // Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки. North Charleston, SC, USA. 2014. Vol. 1 P. 13-15.

73. Гармаева Д.В., Васильева Л.С., Макарова Н.Г., Макарова О.А. Состояние эритроидного звена системы крови при экспериментальном гипотиреозе // Вестник Бурятского государственного университета. Улан-Удэ. 2011. вып. 4. С. 171-173.

74. Гармаева Д.В., Васильева Л.С., Макарова Н.Г., Макарова О.А. Состояние эритроидного звена системы крови у стрессированных животных с гипотиреозом // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. Иркутск. 2012. № 1 С. 112-115.

75. Гармаева Д.В., Васильева Л.С., Кушеев Ч.Б., Саловаров О.В. Влияние даларгина на эритроидное звено системы крови у стрессированных животных с гипотиреозом // Вестник КрасГАУ. Красноярск. 2014. № 5 С. 186-190.

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

77. Гармаева Д.В., Васильева Л.С. Изменения в миелоидном звене системы крови у стрессированных животных с экспериментальным гипотиреозом // Вестник Бурятского государственного университета. Улан-Удэ. 2014. № 4 (1) С. 91-97.

78. Гармаева Д.В., Васильева Л.С., Макарова Н.Г. Изменения количества мегакариоцитов в красном костном мозге у нестрессированных и стрессированных животных с гипотиреозом, получавших и не получавших даларгин: материалы межд. научн.-практ. конференции «Современные проблемы гуманитарных и естественных наук». Москва. 2012. Т. 1. С. 62-65.

79. Гармаева Д.В., Васильева Л.С., Кушеев Ч.Б., Саловаров О.В. Состояние агранулоцитов в периферической крови и агранулоцитопоз у стрессированных животных с гипотиреозом // Вестник КрасГАУ. Красноярск. 2014. № 3. С. 148-153.

80. Гармаева Д.В., Васильева Л.С. Влияние даларгина на агранулоцитарное звено системы крови у животных с экспериментальным гипотиреозом // Вестник КрасГАУ. Красноярск. 2013. № 12. С. 170-173.

81. Гармаева Д.В., Васильева Л.С., Макарова Н.Г. Состояние миелоидного звена системы крови у животных с экспериментальным гипотиреозом: материалы XII межд. научн.-практ. конф. «Актуальные проблемы современной биологии и здоровья человека, посвященной 100-летию ННУ имени В.А. Сухомлинского». Украина. Николаев. 2012. С. 89-94.

82. Гармаева Д.В., Васильева Л.С. Изменения в соотношении агранулоцитов в периферической крови и агранулоцитопоз у животных с экспериментальным гипотиреозом // Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота. 2014. № 4 (83). С. 40-43.

83. Гармаева Д.В., Адушинов, Д.С., Кузнецов А.И., Мирвалиев Ф.С. Плазменная концентрация гормонов щитовидной железы и кортикостерона у гипотиреоидных крыс и ее коррекция синтетическим энкефалином // AIP Conference Proceedings 2467, 070038 - 2022. <https://doi.org/10.1063/5.0093895>.

84. Гармаева Д.В. Процессы липопероксидации в условиях гипотиреоза и возможность их коррекции: материалы III Межд. научно-практической конференции «Климат, экология, сельское хозяйство Евразии». Иркутск. 2014. ч. 2. С. 188-192.

85. Гармаева Д.В., Сиразиев Р.З. Процессы липопероксидации в плазме крови и селезенке у стрессированных крыс в условиях гипотиреоза и возможность их коррекции даларгином // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. Курск. 2023. № 2. С. 129-135.

86. Гармаева Д.В., Сиразиев Р.З., Кузнецов А.И. Коррекция даларгином активности перекисного окисления липидов в плазме крови и селезенке у белых крыс с экспериментальным гипотиреозом // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. С-Петербург. 2023. № 1(57). DOI: 10.24412/2074-5036-2023-1-8-11

87. Гасанов А.Б. Функциональная морфология органов иммунной системы при опиатной наркомании // Современные проблемы науки и образования. 2009. № 6. С. 47–51.

88. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Завада Н.В. и др. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. Минск. ООО Юнипрес. 2001. 249 с.

89. Гейн С.В., Баева Т.А. Опиоидные пептиды в регуляции секреторной активности макрофагов перитонеальной полости мышей при стрессе // Вестник Пермского университета. 2019. Выпуск 1. С. 109-115. DOI: 10.17072/1994-9952-2019-1-109-115

90. Герасимов Г.А., Циммерманн М. Решенные и нерешенные проблемы профилактики йоддефицитных заболеваний // Проблемы эндокринологии. 2007. Т. 53. № 6. С. 31-33.

91. Герасимов Г.А. и др. Йоддефицитные заболевания России. Простое решение сложной проблемы. Москва. 2002. Адаманть. 168 с.

92. Глебов А.Н., Шульга Е.В., Зинчук В.В. Роль кислородсвязывающих свойств крови в развитии окислительного стресса, индуцированного липополисахаридом: монография под ред. Зинчука В.В. Гродно: ГрГМУ. 2011. 216 с.



93. Глинник С.В. Состояние процессов перекисного окисления липидов и систем антиоксидантной защиты тканей при гипокинетическом стрессе у крыс с экспериментальным гипотиреозом // Белорусский государственный медицинский университет. 2006. № 4. С.57-62.

94. Глинник С.В. Коррекция антиоксидантного и гормонального статусов гипотиреоидных животных в условиях стрессового воздействия: автореф. дис. канд. мед. наук. Минск. 2008. 25с.

95. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011. Том VI. № 4. 201. С. 26-33.

96. Глебова А.Н., Шульга Е.В., Зинчук В.В. Роль кислородсвязывающих свойств крови в развитии окислительного стресса, индуцированного липополисахаридом: монография, под ред. Зинчука В.В. Гродно. ГиГМУ. 2011. 216 с.

97. Гольдберг Е.Д., Захарова О.Ю., Дыгай А.М. и др. О модулирующем влиянии энкефалинов на гемопоэз при стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1987. № 5. С. 589-590.

98. Голуб И.Е., Лебединский В.Ю., Изатулин А.В., Шашкова О.Н. Морфофункциональные изменения в надпочечниках экспериментальных животных при хроническом иммобилизационном стрессе // Современные наукоемкие технологии. 2009. Вып. № 9. С. 82-84.

99. Голубев А.Г. Биохимия продления жизни // Успехи геронтологии. 2013. № 12. С.57.

100. Городецкая И.В., Евдокимова О.В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на экспрессию ранних генов c-fos и c-jun в миокарде крыс при стрессе // Вес. НАН Беларусі. Сер. мед. наук. 2014. № 2. С. 42–47.

101. Городецкая И.В., Гусакова Е.А. Влияние йодсодержащих гормонов на интенсивность перекисного окисления липидов в печени и крови крыс при стрессе // ВЕСТНИК ВГМУ 2014. Т 13. №3. С. 35-42.

102. Городецкая И.В., Гусакова Е.А. Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на активность центрального отдела стресс-лимитирующей системы // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2022. Т. 108. № 3. С. 354–368.

103. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. М: Медицина. 1983. 240 с.

104. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Захарова О.Ю., Шахов В.П. Регуляторные влияния опиоидных пептидов на костномозговое кроветворение при стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1989. № 8. С. 216-219.

105. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль стволовых клеток в восстановлении кроветворения при цитостатических лучевых миелосупрессиях // Бюллетень сибирской медицины. 2006. № 2. С. 33-44.

106. Гребенчиков О.А., Овезов А.М., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Улиткина О.Н., Луговой А.В., Приходько А.С., Рыжков А.Ю., Зиновкин Р.А. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции *in vitro* // Общая реаниматология. 2018. 14(2):60–8. doi: 10.15360/1813-9779 2018-2-60-68.

107. Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Косов А.А., Скрипкин Ю.В., Яворовский А.Г., Лихванцев В.В. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов // Альманах клинической медицины. 2019. 47(3): 228–235. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-026.

108. Грекова Т.И., Бурлачук В.Т., Будневский А.В., Кутько В.Н. Тиреоидные гормоны и нетириоидная патология: профилактика, лечение: учебное пособие для врачей. Петрозаводск: Интел. Тек. 2003. 32с.

109. Григорова И.А., Таважненская Е.Л. Особенности формирования гипотиреоидных полинейропатий // Укр. невр. журнал. 2008. № 2. С. 67-72.

110. Гугушвили Н.И., Радуль Н.П., Шевкопляс В.Н. Гистохимия иммунокомпетентных органов и цитохимический анализ крови: методические рекомендации. Краснодар. 2001. 90 с.

111. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на периферические стресс-лимитирующие факторы // Вестник Витебского государственного медицинского университета. Республика Беларусь. 2017. Т. 16 № 4. С. 16-23.

112. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Йодсодержащие гормоны щитовидной железы и защитный эффект глюкокортикоидов при стрессе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105. № 12. С. 1535-1545.

113. Данилов Р.К. Гистология, эмбриология, цитология: учебник для медицинских вузов. М: Медицинское информационное агенство. 2006. 456 с.

114. Данилова И.Г., Сумин М.Н., Юшков Б.Г. и др Участие системы крови в адаптации организма к экстремальным факторам определяется как природой воздействия, так и состоянием кроветворной ткани // Российский физиологический журнал. – 2004. – № 10. – С.1193–1202.

115. Дворцин Г.Ф., Шаталов В.Н. Антистрессорный эффект даларгина при иммобилизационном стрессе у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1991. Т. 111. № 6. С-617-619.

116. Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы // Проблемы эндокринологии. 2002. № 2. С. 6 - 12.

117. Дегтярев В.П., Перцов С.С. Нейрофизиология: учебник М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 496 с.

118. Дёмин Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы // Журн. мед.-биол. исследований 2018. - Т. 6. № 2. С. 115–127. DOI:

10.17238/issn2542-1298. 2018.6.2.115.

119. Демченко Т.Г., Бурова К.М. Создание экспериментального тиреотоксикоза и гипотиреоза путем введения препаратов L-тироксина и мерказолила в организме крыс // Успехи современного естествознания. 2013. № 9. С. 28-29.

120. Динамика уровня цитокинов при послеоперационном гипотиреозе / Белобородов В.А., Олифирова О.С., Костановили А.А., Сая А.Т., Шимотюк А.В. // Анатомия хирургии. 2007. № 6. С. 21-23.

121. Диатроптов М.Е., Диатропова М.А., Кондашевская М.В. Анализ показателей инфрадианных ритмов стероидных гормонов и процентного содержания нейтрофилов периферической крови у крыс-самцов Вистар // Фундаментальные исследования. 2012. № 9. С.273-277.

122. Донцов А.В. Возможности даларгина в лечении больных ИБС // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. XIX. № 3. С. 159-161.

123. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Суслов Н.И. и др. Реакции гранулоцитарного ростка кроветворения в условиях экспериментальных невротических воздействий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1998. Т. 126. № 12. С. 628-631.

124. Дыгай А.М. Теория регуляции кроветворения // Бюл. сибирской медицины. 2004. № 4. С. 5-10.

125. Дыгай А.М., Жданов В.В. Теория регуляции кроветворения в норме и патологии // Бюллетень СО РАМН. 2012. Т 32. № 1. С. 21-30.

126. Евдокимова О.В. Роль йодсодержащих гормонов ЩЖ в стресс-индуцированной экспрессии ранних генов в миокарде: автореф. канд. мед. наук. Минск. 2015. 26с.

127. Ермак И.М. Взаимодействие бактериальных липополисахаридов с белками и полисахаридами. Модификация физиологической активности липополисахаридов: автореф. дис. ...д-ра. хим. наук. Владивосток. 2006. 48 с.

128. Ермакова Н.И., Забродин В.А. Морфологическая взаимосвязь тимуса и щитовидной железы // Успехи современного естествознания. 2006. № 1. С. 69-70. URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=14155> (дата обращения: 28.08.2022).

129. Ерошина В.А., Гасилин В.С., Бузунов Р.В. Синдром абструктивного апноэ и эндокринные расстройства // Проблемы эндокринологии. 2001. № 2. С. 12-15.

130. Ельский В.Н., Зяблицев С.В., Колесникова С.В. и др. Оксидативный стресс при синдроме длительного раздавливания и его патогенетическая коррекция нанопрепаратом липосом. // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т.15. № 3. С.110.

131. Животова Е.Ю., Курунова И.И., Болоняева Н.А. и др. Механизмы протективного действия даларгина при НПВП-гастропатиях: сборник трудов научно-практической конференции «Морфология – медицинской науке и практике» под ред. П.Г. Пивченко. Минск. БГМУ. 2014. С. 114-119.

132. Заболотских И.Б., Чуприн С.В., Курзанов А.И. Дозозависимые эффекты даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии. 2002. № 4. Клиническая фармакология. С. 50-52.

133. Зайцева Е.В., Башина С.И. К возрастной морфологии селезенки свиньи в постнатальном онтогенезе // Дальневосточный аграрный вестник. 2012. № 4 (24). С. 20- 22.

134. Зайцев В.Б., Федоровская Н.С., Дьяконов Д.А. и др. Иммуноморфология селезенки человека // Морфология. 2013. Т. 143. № 3. С. 27–31.

135. Захарова О.Ю., Дыгай А.М., Шахов В.П., Гольдберг Е.Д. Участие опиатергических механизмов в регуляции костномозгового кроветворения при стрессе // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1989. № 6. С. 11-14.

136. Зохиров А.Н., Михайлов К.А., Саргсян Э.Г., Сеин О.Б. Влияние синтетического аналога опиоидных пептидов даларгина на антиоксидантный

статус у собак // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. Курск. 2016. С. 165-170.

137. Зохиров А.Н., Сеин О.Б. Особенности биоэлектрической активности кишечника у собак при транскраниальной электростимуляции // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2013. № 7. С. 71-73.

138. Зуева О.М., Малахова Ю.И. К патогенезу иммунной недостаточности при дисфункции щитовидной железы // Омский научный вестник. 2013. № 2. С. 8-12.

139. Иванцов М.Е., Бурий С.Ф. Подготовка и анестезиологическое пособие больным при операциях диффузного токсического зоба // Сиб. консилиум. 2004. № 5. С. 9-11.

140. Иллариошкин С.Н., Домашенко М.А., Ершова М.В., Хачева К.К. Возможности лечения тревожных расстройств с использованием препарата «Тенотен» // Нервные болезни. 2018. № 3. С. 33-39.

141. Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н. Гипотиреоз и старение: поиск протективных факторов // Проблемы Эндокринологии. 2023. 69(2):11-15.<https://doi.org/10.14341/probl13156>.

142. Иммуногормональные параллели при послеоперационном гипотиреозе / В.А. Белобородов и др. // Сибирское медицинское обозрение. 2007. № 3. С. 25-27.

143. Исмагилова Э.Р., Байматов В.Н. Активность миелопироксидазы у животных при йодной недостаточности // Морфология. 2003. № 2. С.59.

144. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: руководство для врачей - 2-е изд., перераб. и допол. М.: 2009. 448 с.

145. Камилов Ф.Х., Ганеев Т.И., Козлов В.Н., Кузнецов В.Е., Максютков Р.Р. Выбор способа применения и дозы тиамазола для моделирования гипотиреоза у лабораторных крыс // Биомедицина. 2018. № 1. С. 59-70.

146. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. 2001. № 5. С. 5-12.
147. Кандрор В.И. Гормоны щитовидной железы: биосинтез и механизмы действия // Российский химический журнал. 2005. Т. XLIX. № 1. С. 75-83.
148. Карпова Г.Д., Фомина Т.И., Ветошкина Т.В. Доклиническое токсикологическое изучение настойки аконита байкальского // Токсикология лекарственных средств. 2002. № 3. С. 63-66.
149. Караман Ю.К., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А., Бивалькевич Н.В. Моделирование неалкогольного стеатогепатита у крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2012. Т. 153. № 3. С. 378–383.
150. Краскова Е.В Основные показатели гемопоэза при гипопластической анемии у новорожденных телят // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2017. № 7 (153). С. 120-124.
151. Касаткина Э.П. Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии // Проблемы эндокринологии. 2001. № 4. С. 5 - 8.
152. Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания: генез, профилактика и лечение // Фарматека. 2003. № 8. С.10-13.
153. Киричук В.Ф., Цымбал А.А., Антипова О.Н. и др. Гемокоагуляция и электромагнитное излучение терагерцового диапазона молекулярного спектра оксида азота // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2004. Т.11. С. 28-34.
154. Киселева Н.М., Кузьменко Л.Г., Нкане Нкоза М.М. Стресс и лимфоциты // Педиатрия. 2012. 91(1): С.137–143.
155. Клебанов Г.И., Гаврилова А.Р., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиоксидантной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // Лабораторное дело. 1988. № 5. С. 15-19.
156. Клименкова И.В., Карпанева Е.А. Особенности гистоархитектоники щитовидной железы лабораторных крыс // Актуальные проблемы интен-

сивного развития животноводства. УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». Витебск. 2019. С. 202-208.

157. Кличханов Н.К. Исмаилова Ж.Г., Эримбекова Э.З. Интенсивность окислительной модификации белков плазмы крови при гипотермии на фоне введения даларгина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001. Т. 131. № 3. С. 281-283.

158. Кличханов Н.К., Исмаилова Ж.Г., Астаева М.Д., Даудова Т.Н., Таджибова Л.Т. Влияние даларгина на свободнорадикальные процессы в крови крыс при умеренной гипотермии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. № 4. С. 443-456.

159. Ковтуненко А.Ю. Адаптационные реакции у кур при транспортировке и шумовом воздействии: дис. ... канд. биол. наук. Белгород. 2009. 135 с.

160. Козак М.В. Возрастные изменения осмотической резистентности эритроцитов // Вестник Нижегородского университета имени Н.И. Лобачевского. 2010. № 2 (2) С. 648-652.

161. Козак М.В. Особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы на этапах онтогенеза и в условиях применения геропротекторов: автореф. дис. ...д-ра. биол. наук: 03.03.01 / Михаил Владимирович Козак. Астрахань. 2010. 37 с.

162. Козлов В.Н. Тиреоидная трансформация при моделировании эндемического эффекта у белых крыс в эксперименте // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2006. № 5. С. 26-29.

163. Козлова С.В., Сидорова К.А., Татарникова Н.А., Череменина Н.А. Морфофункциональное состояние надпочечников цыплят бройлеров при различных способах содержания // Политематический сетевой электронный научный журнал КубГАУ. 2017. № 134. С. 1106-1116.

164. Козлова С.В. О роли глюкокортикоидов в организме птиц: вестник научных конференций. 2016. № 5-4 (9). С. 148- 150.



165. Коптев М.Н., Пронина Е.Н., Данильченко С.И. и др. Сравнительная характеристика изменений структуры стенок внутрилегочных бронхов крысы после воздействия разных моделей иммобилизационного стресса // Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. 2013. № 1.

166. Кормилина Н.В., Чучкова Н.Н., Стяжкина С.Н. Гистотопографические показатели лимфоидной ткани селезенки при действии комплекса биологически активных веществ животного происхождения // Морфологические ведомости. 2006. № 3/4. С. 30–33.

167. Коррекции экспериментального гипотиреоза растительным препаратом «Баякон» / Манюк Е.С., Изатулин В.Г., Васильева Л.С. и др. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2008. № 1 С. 38 - 42.

168. Косаревич С.Б., Кузнецов С.Л. Постнатальное развитие яичников крыс при гипо- и гиперфункции щитовидной железы // Морфология. 2002. № 2. С 79-202.

169. Кост Е.А. Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования. М: Медицина. 1975. 382 с.

170. Красных М.С., Бахметьев Б.А., Ширшев С.В. Влияние экзогенного тироксина на формирование гуморального иммунного ответа и фагоцитарную активность // Медицинская иммунология. 2003. Т. 5. № 3. С. 226-227.

171. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П. Эндокринология по Вильямсу: Заболевания щитовидной железы под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: «Рид Элсивер». 2010. 385 с.

172. Кроткова О.С. Структурные изменения селезенки мышей при воздействии иглоукалывания и лазера во временном аспекте: дис. ... канд. мед. наук: 03.03.04 / Кроткова Ольга Сергеевна. Чебоксары. 2015. 174 с.

173. Кубасова Е.Д., Кубасов Р.В. Влияние микроэлементов на структурно-функциональное состояние щитовидной железы // Гигиена и санитария. 2008. № 5. С. 79–81.

174. Кузник Б.И., Будажабон Г.Б., Даренская С.Д., Лиханов И.Д. Влияние тималина на иммунитет и гемостаз у больных с абсцессом легких // Тромбоз, гемостаз и реология. 2002. № 3. С 41-49.

175. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Применение пептидных биорегуляторов в хирургии и онкологии. Москва: вузовская книга. 2004. 402 с.

176. Кузник Б.И., Патеюк А.В Тромбоз, гемостаз и реология. 2003. № 3. С. 27-31.

177. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows. STADIA 6.0. М: Информатика и компьютеры, 1996. 257 с.

178. Латышева И.Б. Влияние Ронколейкина на состояние иммунитета и гемостаза у больных вирусным гепатитом А: автореф. дис... канд. мед. наук: Чита. 2006. 22 с.

179. Латюшин Я.В. Закономерности молекулярно-клеточных адаптационных процессов в системе крови при остром и хроническом гипокинетическом стрессе: автореф. дис.... д-ра биол. наук. Челябинск. 2010. 40 с.

180. Лебедько О.А., Тимошин С.С. Коррекция даларгином нарушений процессов синтеза ДНК и свободнорадикального окисления, индуцированных L-NAME, в органах дыхания новорождённых белых крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 133. № 5. С. 63-65.

181. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Маслова Л.В., Кривоногов Н.Г. Опиоидные пептиды в динамике физиологического и патологического стресса // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1990. № 4. С. 52-53.

182. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Пей Ж-М., Колар Ф, Жанг И., Портниченко А.Г., Ванг Х. Эндогенная опиоидная система как звено срочной и долговременной адаптации организма к экстремальным воздействиям. Перспективы клинического применения опиоидных пептидов // Вестник РАМН. 2012. № 6. С. 73-82.

183. Лобанюк Л.М., Лукша Л.С., Соловьёва Н.Г., Крылова И.И. Роль эндотелия в регуляции сократительных и дилаторных реакций аорты при экспериментальном гипотиреозе у крыс // Проблемы эндокринологии. 2002. Т. 48. № 1 С. 41-42.

184. Лобырева О.В. Активность тиреоидзависимых ферментов, энергетический обмен при гипотиреозе и его коррекции органоминеральным комплексом йодпектин: автореф. дис.... канд. биол. наук. Казань. 2013. 21 с.

185. Лобырева О.В. Тиреоидный статус и его влияние на активность окислительных ферментов // Медицина и здравоохранение. 2010. № 201. С. 259-263.

186. Ллойд Э. Справочник по прикладной статистике // Финансы и статистика. Москва. 1989. Т. 1. 512 с.

187. Лощагина Ю.А., Цвей А.В., Найдено Л С. Концентрация кортикостерона в крови у зырянок во время весенней и осенней миграции / Доклады Академии наук. 2017. Т. 473. № 3. С. 383–385.

188. Лузина Е.В., Томина Е.А., Жилина А.А. Гепатобилиарная патология у пациентов с ожирением // Рос. мед. журн. 2013. № 2. С. 31–33.

189. Лукаш В.А. Возрастные особенности пероксидного окисления липидов в субклеточных фракциях гепатоцитов при регенерации печени в условиях стресса: дис. ...канд. биол. наук: Екатеринбург. 2008. 133 с.

190. Магадеев М.К. Коррекция необработанным янтарем морфофизиологических показателей при экспериментальном гипотиреозе крыс: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва. 2009. 20с.

191. Магадеев К.Р. Физиологическая активность клеток костного мозга под влиянием янтаря при экспериментальном гипотиреозе // Современные достижения ветеринарной медицины и биологии - в сельскохозяйственное производство: материалы Международной научно-практической конференции. Уфа. 2009. С.-132-134.

192. Макарова О.А. Стресс-индуцированные нарушения в системе крови и их коррекция медиаторами и метаболитами стресс-лимитирующих систем: автореф. дис. ...канд. биол. наук: Иркутск. 2003. 20 с.

193. Макарова Н.Г., Гармаева Д.В., Васильева Л.С. Процессы липопероксидации при стрессе на фоне гипотиреоза и возможность их коррекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). Иркутск. 2007. № 8 С. 22-24.

194. Макарова Н.Г., Васильева Л.С., Гармаева Д.В. Структура печени при экспериментальном гипотиреозе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). Иркутск. 2010. № 3 С. 70-73.

195. Макарова Н.Г., Васильева Л.С., Гармаева Д.В. Структура печени при коррекции экспериментального гипотиреоза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). Иркутск. 2011. № 4. С. 81-84.

196. Макарова Н.Г., Васильева Л.С., Гармаева Д.В. Коррекция структурных нарушений в печени стрессированных животных с гипотиреозом // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. Иркутск. 2011. № 6. С.168-170.

197. Макарова Н.Г., Васильева Л.С., Гармаева Д.В. Структура печени при стрессе у животных с гипотиреозом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). Иркутск. 2011. № 5 С. 69-71.

198. Максимов А.Г. Изменение гематологических, иммунологических и биохимических показателей крови у свиней при транспортном стрессе // Сельскохозяйственная биология. 2010. № 6. С. 60-66.

199. Макалиш Т.П. Морфофункциональные особенности селезенки при воздействии на организм факторов различного генеза // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16. № 61. С. 265–269.

200. Максютлов Р.Р., Байматов В.Н., Пономарева Л.Ф., Козлов В.Н. Изучение тиреоидного статуса крыс при коррекции нарушений, индуцированных экспериментальным гипотиреозом // Российский ветеринарный журнал. 2013. С. 36-39.

201. Малюкова Т.И. Реакция сердечно-сосудистой системы на стрессовые воздействия // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6.

202. Мамонтова Е.В., Семенищева О.Е. Исследование реакции гипоталамоадренкортикальной системы на стресс и коррекция стрессорных нарушений антиоксидантами // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 2.

203. Мамонтова Е.В. Влияние  $\alpha$ -токоферола на степень перекисного гемолиза эритроцитов белых мышей в норме и при иммобилизационном стрессе // Современные проблемы науки и образования. 2006. № 3. С. 27-28.

204. Мамонтова Е.В., Теплый Д.Л. Влияние иммобилизационного стресса и  $\alpha$ -токоферола на процесс перекисного окисления липидов у молодых самцов белых мышей // Современные наукоемкие технологии. 2006. № 2. С. 38-39.

205. Манюк Е.С. Коррекция морфофункциональных изменений щитовидной железы при гипо- и гипертиреозе аконитом байкальским (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск. 2008. 21 с.

206. Мамылина Н.В., Павлова В.И. Влияние эмоционально-болевого стресса на показатели центрального и периферического отделов эритрона // Вестник Южно-Уральского государственного университета. 2011. № 20. С. 46-48.

207. Мамылина Н.В. Адаптационно-компенсаторные реакции в системе эритронов при экспериментальном эмоционально-болевым стрессе: автореф. дис. ... д-ра. биол. наук: 03.01.01. Челябинск. 2012. 45с.

208. Марачев А.Г., Корнев Г.Н., Дегтева Г.Н. и др. Взаимосвязь процессов эритропоэза, эритродиереза и перекисного окисления липидов мембран эритроцитов // Вестн. АМН СССР. 1983. № 11. С.65.

209. Маслова М.В., Маклакова А.С., Граф А.В. и др. Биоамины мозга и поведение потомства после антенатальной гипоксии: эффекты пептидных нейромодуляторов // Нейрохимия. 2001. Т. 18. № 3. С. 212-215.

210. Маслов Л.Н., Барзах Е.И., Платонова А.А., Минин С.М., Овчинников М.В. Хронотропный эффект D-ALA2, LEU5, ARG6-энкефалина (даларгина) связан с активацией периферических κ-опиоидных рецепторов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т. 140. № 12. С. 633-638.

211. Маткина О.В. Патогистологические изменения в тимусе и селезенке неинбредных белых крыс при остром стрессе // Пермский медицинский журнал. 2014. Т. XXXI. № 1. С. 121-128.

212. Маценко П.А. Эндемический зоб в Восточной Сибири. Иркутск. Вост.- Сиб. кн. изд-во. 1960. 238 с.

213. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: руководство в 2-х томах / под ред. Ю.М. Комарова. Теоретическая статистика. М: Медицина. 2000. Т.1. 412 с.

214. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М: Наука. 1981. 278 с.

215. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресс-лимитирующие системы организма / Физиология адаптационных процессов: Руководство по физиологии. М: Наука. 1986. С. 521-621.

216. Михайлис А.А. Гемолитическая стойкость эритроцитов при остром коронарогенном стрессе и ее функциональные взаимосвязи // Архив внутренней медицины. 2013. № 6 (14). С. 71-76.

217. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. XVII. № 1. С. 15-17.

218. Муравьева А.Б., Пажитнева Е.В. Экспериментальная модель гипотиреоза. Оценка эффективности экспериментального гипотиреоза / Национальная Ассоциация Ученых. 2016. № 3-1 (19). С. 44-45.

219. Мусаева Д.О. Состояние антимикробных систем нейтрофильных гранулоцитов крови при функциональных нарушениях щитовидной железы: автореф. дис. ...канд. мед. наук: Волгоград. 2006. 20 с.

220. Надирадзе З.З., Гвак Г.В., Каретников И.А. Фармакологическая защита органов-мишеней от эфферентного патогенного стимула супраспинальных структур при хирургической агрессии: материалы IX Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. Иркутск. 2004. С. 218-219.

221. Надольник Л.И., Валентюкевич О.И. Особенности антиоксидантного статуса щитовидной железы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 144. № 10. С 410-412.

222. Надольник Л.И. Состояние тироцитов крыс при окислительном стрессе // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51. № 4. С. 37-40.

223. Нарушения липидного обмена при субклиническом гипотиреозе / Сыч Ю.П., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Сыркин А.Л., Ройтман А.П. // Проблемы эндокринологии. 2004. Т. 50. № 3. С 48-52.

224. Назаров И.П. Анестезиология и реаниматология: Избранные лекции. Красноярск. 2005. Т.1. 465 с.

225. Назаров И.П., Сорсунов С.В. Применение стресс-протекторных и адаптогенных препаратов в переоперационном периоде у больных, оперированных по поводу диффузготоксического зоба // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2006. № 2. С. 30-35.

226. Несов А.В. Активные формы кислорода в гибели клеток растений: роль митохондрий, NADPH-оксидазы плазматической мембраны и апопластиной пероксидазы: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 03.01.05 М. 2013. 4с.

227. Николаева Л.А. Окружающая среда и здоровье населения: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием под. ред. М.Ф. Савченкова. НЦРВХ СО РАМН. Иркутск. 2011. С. 28-35.

228. Николаев А.В., Слепушкин В.Д. Отечественный препарат даларгин и его использование в онкологии: Справочно-информационное издание “Будьте здоровы”. Новосибирск. 2001. 312 с.

229. Николаев А.В. Даларгин и его использование для анальгезии в онкологии // Актуальные вопросы интенсивной терапии. 2003. № 12. С. 29.

230. Николаева О.В., Ковальцова М.В., Горголь Н.И. и др. Морфофункциональная характеристика поджелудочной железы крыс при хроническом стрессе // Экспериментальная и клиническая медицина. 2013. № 2 (59). С. 23-27.

231. Новожилов А.В. Влияние острого иммобилизационного стресса на некоторые гематологические показатели: материалы X Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Человек и его здоровье». С-Петербург. 2007. С 45-48.

232. Новожилов А.В., Тавровская Т.В., Иванов В.А. и др. Гематологические показатели и окислительно-восстановительный баланс крови крыс в динамике иммобилизации // Бюл. эксперимент. биологии. 2013. Т. 155. № 4. С. 439–442.

233. Орлов С.Б., Титова М.А., Мухина И.А. Резекция тонкой кишки как экспериментальная модель гипотиреоза // Морфология. 2002. № 2. С 117.

234. Остапенко О.В. Морфофункциональные изменения поджелудочной железы крыс при гипотиреозе и его коррекции // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16. № 1. Ч. 1 (61). С. 169-171.

235. Оськина И.Н., Гербек Ю.Э., Шихевич С.Г. и др. Изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем при отборе жи-



вотных на доместикационное поведение // Вестник ВОГиС. 2008. Т. 12. № 2. С. 39–49.

236. Ощепкова О.М., Семинский И.Ж. Роль глицинергической стресс-лимитирующей системы в предупреждении стрессорных повреждений / Естествознание и гуманизм: сб. научных трудов. Иркутск. 2007. Т. 4.(1).

237. Ощепкова О.М., Семинский И.Ж., Малышев В.В. Динамика стресс-реакции при шестичасовой иммобилизации животных // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2001. № 1. С. 52-55.

238. Падалко В.И., Леонова И.С., Козлова Е.В. Влияние 2,4-динитрофенола на интенсивность окислительных процессов в печени крыс в длительном эксперименте // Успехи геронтологии. 2010. Т. 23. № 1. С. 98–103.

239. Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Герасимова И.Ш. и др. Микроэлементы в медицине. Москва. 2001. Т. 2. № 4. С. 23-30.

240. Патюков А.Г., Малахова Ю.И., Долгих В.Т. Взаимосвязь иммунной реактивности организма и липидтранспортной системы при впервые выявленном гипотиреозе // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 2.

241. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 2. С. 86-88.

242. Петунина Н.А. Сердечно-сосудистые осложнения гипотиреоза // Врач. 2007. № 4. С. 4 - 7.

243. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз // Русский медицинский журнал. 2013. № 5. С. 1-3.

244. Петунина Н.А., Мартиросян Л.В., Трухина Л.В. Дисфункция щитовидной железы и система кроветворения // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011. Т. 7. № 4. С. 27-31.

245. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Оценка динамики показателей липидного спектра и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции при

первичном гипотиреозе в зависимости от уровня ТТГ в пределах референсного диапазона // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2010. № 3. С. 54-59.

246. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Высоко- и низконормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психоэмоциональная сфера и качество жизни пациентов с гипотиреозом // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2010. № 4. С. 58-68.

247. Покатилов Ю.Г. Экологические проблемы химии биосферы и здоровья населения. Новосибирск.: Наука. Сиб. отд-ние. 1993. 168с.

248. Полковниченко А.П., Воробьев В.И., Воробьев Д.В., Сошников Н.М, Щербакова Е.Н. Влияние препарата «Седимин» на физиолого-биохимические параметры крупного рогатого скота // Естественные науки. 2011. № 2 (35) С. 158-162.

249. Постнова М.В. Физиологические механизмы индивидуальной организации гомеостаза организма: автореф. дис. ...док-ра. биол. наук: Астрахань. 2014. 42 с.

250. Полякова А.М. Роль тромбоцитарного звена гемостаза в генезе гемокоагуляционных нарушений у больных бактериальными инфекциями: автореф дис. ... д-ра мед. наук. М. 2000. 45 с.

251. Проворотов В.М., Грекова Т.И., Будневский А.В. Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология // Российский медицинский журнал. 2002. № 5. С. 30-33.

252. Присяник В.И. Роль перекисного окисления липидов и некоторых цитокинов крови в развитии миокардиострофии при гипер- и гипотиреозе: автореф. дис. ...канд. мед. наук: Чита. 2005. 20 с.

253. Пупышев А.Б. Пермеабилзация лизосомальных мембран как апоптогенный фактор // Цитология. 2011. Т. 53. № 4. С.295–312.

254. Пшенникова М.Г. Стресс и его роль в патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2001. № 1. С. 26-30.

255. Пшенникова М.Г. Врожденная эффективность стресс-лимитирующих систем, как фактор устойчивости к стрессорным повреждениям // Успехи физиологических наук. 2003. Т. 34. № 3. С. 56-68.

256. Ральченко И.В., Чепис М.В., Тюшнякова О.П. и др. Особенности гомеостаза при нарушениях функции щитовидной железы // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 1. С.77.

257. Рахматуллов Ф.К., Бондаренко Л.А., Бирасова А.М. и др. Особенности гемодинамики, электрофизиологических показателей сердца и дифференцированная терапия пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с субклинической дисфункцией щитовидной железы // Кардиология. 2003. № 5. С. 48-51.

258. Ромащенко С.В. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы крыс и бройлеров кросса «РОСС-308» в норме и при использовании препарата «Йодовит»: автореферат дис. ...канд. биол. наук. Ставрополь. 2013. 22 с.

259. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях: учеб. пособие под ред. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. М.: Профиль-2С. 2010. 358 с.

260. Рыбакова А.А., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Оксидативный стресс и его роль в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Проблемы Эндокринологии. 2019. 65(6):451-457. doi.org/10.14341/probl11827.

261. Рутковская Ж.А., Котович И.Л., Таганович А.Д. Влияние гипероксии на состояние антиоксидантной системы эритроцитов у новорожденных морских свинок // Весці НАНБ, сер. мед. Навук. 2011. N 3. С. 50.

262. Саатов Т.С., Абдувалиев А.А. Биологические эффекты гормонов щитовидной железы // Укр. біохім. журн. 2013. Т. 85. № 6 С. 197-208.

263. Саруханов А.Ф. Естественная резистентность и патология щитовидной железы у крупного рогатого скота после аварии на Чернобыльской АЭС // Сельскохозяйственная биология. 2010. № 6. С. 104-106.

264. Сапронов Н.С., Маслов О.О. Нейрофизиологические эффекты тиреоидных гормонов // Психофармакология и биол. наркология. 2014. Т. 7. № 2. С. 1533-1541.

265. Свиридова С.П., Сомонова О.В., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Сотников А.В. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете // Исследования и практика в медицине. 2018. Т.5. № 3. С. 40-52 DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4.

266. Северин Е.С. Биохимия. М. ГЭОТАР-Медиа, 2005. 779 с.

267. Севрюков А.В. Изменение морфологического состава крови, показателей метаболизма и пути их коррекции при стрессе у служебных собак. дис.... канд. биол. наук. Ростов-на-Дону. 2020. 160 с.

268. Селье Г. Концепция стресса как мы её представляем в 1976 году // Новое о гормонах и механизмах их действия. Киев: Наукова думка. 1977. С. 27-51.

269. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М: Медгиз. 1960. 256 с.

270. Селье Г. Стресс без дистресса. М: Прогресс. 1982. 121 с.

271. Сеин О.Б., Зохиров А.Н. Перистальтика кишечника у собак после транскраниальной электростимуляции // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2013. № 9. С. 74-75.

272. Сергалиева М.У., Цибизова А.А., Кринцова М.А., Самотруева М.А. Опиоидные пептиды: физиологическая роль, молекулярные механизмы и фармакологическая активность. // Российский журнал боли. 2023. Т. 21. № 3. С. 43-49. doi.org/10.17116/pain20232103143 Russian Journal of Pain 2023. vol. 21. no 3. pp. 43-49 doi.org/10.17116/pain20232103143.

273. Скоробогатов В.М., Маканин М.А., Гургенидзе М.А. Оптимизация хирургической тактики при узловых образованиях щитовидной железы // Клинич. мед. 2015. Т. 93. № 2. С. 72-76.

274. Слепушкин В.Д. Использование даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии. 1996. № 1. С. 7-8.

275. Сердюк С.Е. Состояние липидного спектра крови у больных с гипотиреозом, вызванным длительным применением амиодарона. Влияние заместительной терапии L-тироксина // Кардиология. 2005. № 2. С. 11-14.

276. Семенова М.Г., Ракицкая В.В. Гормональная функция адренокортикальной системы у активных и пассивных крыс в условиях неизбежного стресса. III Всерос. конф. посвящ. 175-летию Ф.В. Овсянникова «Механизмы функционирования висцеральных систем»: тез.докл. СПб. 2003. С. 296.

277. Семененя И.Н. Функциональное значение щитовидной железы // Успехи физиол. наук. 2004. Т. 35. № 2. С. 41–56.

278. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции: научное издание. М.: Гэотар-Медиа. 2006. 352 с.

279. Смирнова В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы // Клинич. и эксперим. тиреондология. 2015. Т. 11. № 2. С. 11-22.

280. Солин А.В., Ляшев Ю.Д. Протективное действие опиоидных пептидов на изменения в системе перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита при иммобилизационном стрессе // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 1. – Режим доступа: [www. science-education.ru /101-5338](http://www.science-education.ru/101-5338).

281. Соколова Л.П., Князева И.В., Сухарева Е.А. Расстройства умственной работоспособности в условиях стресса и их коррекция // Терапия. 2016. № 4(8). С. 122-126.

282. Соляникова Д.Р., Брюхин Г.В. Характеристика компенсаторно-приспособительных реакций популяции тучных клеток щитовидной железы

половозрелого потомства самок крыс с хроническим экспериментальным поражением печени в условиях иммобилизационного стресса // Вестник Челябинского государственного университета. 2013. № 7 (298). С. 119–123.

283. Солин А. В., Ляшев Ю.Д. Протективное действие опиоидных пептидов на изменения в системе перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита при иммобилизационном стрессе // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 1. Режим доступа: [www. science-education.ru /101-5338](http://www.science-education.ru/101-5338). – Дата доступа: 01.04.2013

284. Солин А.В., Ляшев Ю.Д. Влияние опиоидных пептидов на стресс-индуцированные изменения в ткани печени у животных различных типологических групп // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2016. № 26 (247). Выпуск 36. С. 120-125.

285. Состояние иммунной системы крыс после тиреоидэктомии / Бендуг Г.Д. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. Т. 135. № 2. С. 178-181.

286. Соседко Ю.И., Колкутин В.В., Федулова М.В. и др. Судебно-медицинская экспертиза повреждений селезенки при травме тупыми твердыми предметами; под общ. ред. проф. В.В. Колкутина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина. 2010. 128 с.

287. Сотникова Е.Д. Изменения в системе крови при стрессе // Вестник РУДН. Москва. 2009. № 1. С. 50-55.

288. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы биохимии. под ред. В.Н. Ореховича. М: Медицина. 1977. С. 66-68.

289. Степанов С.А., Родзаевская Е.Б. Гистофункциональное состояние щитовидной железы при некоторых соматических заболеваниях. Саратов: Изд-во СГМУ. 2002. 45 с.

290. Степанов А.В., Цепелев С.Л., Цыбиков Н.Н. Пептидная регуляция гуморального иммунитета // Поиск. Чита. 2003. 160 с.

291. Субклинический гипотиреоз как одна из причин дислипидемии // Клиническая медицина. 2015. Т. 93. № 1. С. 13-17.
292. Судаков К.В., Умрюхин П.Е. Системные основы эмоционального стресса М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 112 с.
293. Судаков К.В. Индивидуальность эмоционального стресса // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 2. С. 4-12.
294. Сурина-Малышева Е.Ф. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов при иммобилизационном стрессе // Вестник ЮУрГУ. 2008. № 4. С. 86-87.
295. Сукоян Г.В. Структурно-функциональные изменения в тонкой нити миокарда при гипотиреозе в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 143. № 5. С. 522-524.
296. Сысоева Л.А., Овсянникова Н.Н., Ляхова О.Л. Лейкоцитарная формула как показатель адаптационного статуса сельских и городских жителей // Известия Саратовского университета. 2017. Т. 16. № 2. С. 200-207.
297. Тауешева З.Б. Клинико-патогенетические аспекты течения ранней диагностики прогнозирования железодефицитной анемии при гипотиреозах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Душанбе. 2013. 26 с.
298. Ташенова Г.К., Сейдахметова З.Ж., Оксикбаев Б.К. и др. Резистентность мембран эритроцитов у беременных крыс с экспериментальным гипотиреозом // Здоровье и болезнь. 2013. № 6 (114). С. 49-53.
299. Тверской А.В., Должиков А.А., Бобынцев И.И., Крюков А.А., Белых А.Е. Морфологические изменения нейронов областей СА 1 и СА 3 областей гиппокампа при хроническом иммобилизационном 96 стрессе (морфометрическое исследование) // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2014. № 3. С. 37-41.
300. Теплый Д.Л. Нейрофизиологические эффекты витамина Е. // Астрахань: ООО «ЛЕОН». 2008. 310 с.

301. Титов М.И., Виноградов В.А., Беспалова Ж.Д. Даларгин – пептидный препарат с цитопроективным действием // Бюллетень ВКНЦ АМН СССР 1982. Т. 8. С. 72-76.

302. Тишковец С.В. Влияние комплексного растительного средства «Тиреофит» на течение экспериментального гипотиреоза: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Улан-Удэ. 2019. 23 с.

303. Томова Т.А., Просекина Е.Ю., Замощина Т.А. и др. Влияние имобилизации на показатели стресс-реакции у крыс и собак. Вестник ТГУ. Томск. 2014. №1 (25). С. 183-198.

304. Третьяк С.И., Хрыщанович В.Я. Современные методы лечения гипотиреоза: монография. Минск. БГМУ. 2011. 150с.

305. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С. Прямые и опосредованные эффекты трийодтиронина // Архив внутренней медицины. 2020. 10(4): 262-271. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-262-271.

306. Трошина Е.А. Зоб. М.: Медицинское информационное агентство. 2012. 334 с.

307. Трошина Е.А. Диффузный эутиреоидный зоб. Алгоритмы лечения и профилактика препаратами йода // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60. № 5. С. 49-56.

308. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабирова Ф.М., Мазурина Н.В. Синдром гипотиреоза в практике интерниста: метод. пособие под ред. Г.А. Мельниченко. Москва. 2003. 50 с.

309. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018. 14(4): 192-205. DOI.org / 10.1434/ket10157.

310. Тучак О.І. Станвільно-радикального окиснення ліпідів у тварин з експериментальним гіпотиреозом // Фізіол. журнал. 2006. Т. 52. № 2. С. 130.



311. Тупицын Н. Н. Структура и функции иммунной системы человека. 2-е изд. - М.: Медицина. 2007. С. 46-65.

312. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Прокофьева И.И., Борисова А.В., Мокроусова И.С. Роль NO-ергической системы в обеспечении стрессоустойчивости. Материалы XXXIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. Воронеж. 2017. С. 1179-1181.

313. Тюренков И.Н., Багметова В.В., Бородкина Л.Е. и др. Фенибут и его цитрат в предупреждении психоневрологических нарушений, вызванных хроническим стрессом – лишением парадоксальной фазы сна // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. № 6. С. 8-13.

314. Украинская Л.А., Васильева Л.С. Коррекция даларгином и  $\alpha$ -токоферолом стресс-индуцированных нарушений структуры легких // Сибирский медицинский журнал. Иркутск. 2002. № 5. С. 29-32.

315. Украинская Л.А. Стресс – индуцированная альтерация легких и её коррекция медиаторами и метаболитами стресс-лимитирующих систем: дис. ... канд. биол. наук. Иркутск. 2002. 194 с.

316. Умрюхин П.Е., Григорчук О.С. Кортикостерон крови и ликвора у крыс с различным поведением в открытом поле при стрессовой нагрузке // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 11-3. С. 372-374.

317. Фадеев В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: современность и перспективы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2012. Т 8. № 3. С. 44-48.

318. Фадеев В.В. Гипотиреоз. Руководство для врачей. М.: РКИ «Северо пресс». 2002. 216 с.

319. Федорова А.О. Реакция гранулоцитарного ростка кроветворения при стрессе и его коррекции / Дальневосточный аграрный вестник. 2021. № 2(58). С. 119-125. DOI: 10.24412/1999-6837-2021-2-119-125.

320. Феськова А.А. Качество жизни, особенности клинического течения и терапия больных артериальной гипертензией с субклиническим гипотиреозом: дис. ...кан. мед. наук. Воронеж. 2016. 124 с.

321. Физиология человека в 3 т. Т. 2. пер. с англ. / под ред. Шмидта Р, Тевса Г. М. 3-е изд. М: Мир. 2005. 314 с.

322. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. Москва. 2001. 223 с.

323. Хачатрян Т.С. Эффекты сверхмалых доз холиновых эфиров дегидрофенилаланина при субклиническом гипотиреозе у крыс // Исследования в области естественных наук. 2014. № 5. С. 58-62.

324. Хидирова Л.Д. Изменение баланса между активностью перекисного окисления липидов, антиокислительной защитой и содержанием железа у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда // Экспериментальная фармакология. 2010. № 6. С. 216–227.

325. Хмельницкий О.К. Влияние прерывистой гипербарической гипоксии на морфофункциональное состояние щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе // Архив патологии. 2006. Т. 68. № 6. С. 31-33.

326. Цымбал А.А. Закономерности биологического действия электромагнитных волн терагерцового диапазона на частотах активных клеточных метаболитов на постстрессорные изменения показателей гомеостаза // автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов. 2012. 50с.

327. Цыган В.Н., Сухина И.А., Никитин В.Ю., Иванов А.М., Никитин Ю.В. Проточная цитометрия в дифференциальной диагностике зрелых Т и НК-клеточных опухолей // Клинико-лабораторный консилиум. 2012. № 2(42). – С. 68-76.

328. Чейдо М.А., Геворгян М.М. Особенности распределения клеточных субпопуляций в селезенке и периферической крови у мышей линии СВА в условиях активации мю- и дельта-опиоидных систем // Иммунология. 2011. № 5. С. 248–250.

329. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. Екатеринбург. 2002. 258 с.
330. Чернова Т.О. Связь между функционированием щитовидной железы и печени // Клиническая эндокринология. 2003. № 12. С. 45-48.
331. Чернышев О.В., Булатецкий С.В. Психофизиология стресса и посттравматического стрессорного расстройства у военнослужащих: учебное пособие. РВВДКУ. Рязань: Концепция. 2015. 148 с.
332. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Ю.И. Черешнева Ю.И. и др Экспериментальные модели в патологии. Пермь: Перм. гос. ун-т. 2011. 267 с.
333. Шагалова Н.Я. Особенности патогенеза аутоиммунных тиреопатий // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1.
334. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Участие ГАМК- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в подкрепляющих эффектах психотропных средств, реализуемых через латеральный гипоталамус // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2011. Т. 97. № 8. С. 804–813.
335. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Нейрохимические механизмы прилежащего ядра, реализующие подкрепляющие эффекты самостимуляции латерального гипоталамуса // Медицинский Академический журнал. 2012. Т. 12. № 2. С. 68-76.
336. Шантыз А.Х., Ромащенко С.В., Яппарова И.А. Коррекция экспериментального гипотиреоза новым йодсодержащим препаратом // Достижения науки и техники АПК. 2012. № 7. С. 72-74.
337. Шапкин Ю.Г., Масляков В.В. Селезенка и иммунный статус организма // Вестник хирургии им И.И. Грекова. 2009. Т. 168. № 2. С. 111-113.
338. Шахов В.П., Латюшин Я.В. Представление о системе мезенхимопоэза и мезенхимальных стволовых клетках // Вестник Челябинского ГПУ. 2008. № 8. С. 267-284.

339. Шахматов И.И., Вдовин В.М., Киселев В.И. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия // Бюллетень СО РАМН. 2010. Т. 30. № 2. С. 131-138.

340. Шантыз А.Х., Ромащенко С.В., Яппаров И.В. Коррекция экспериментального гипотиреоза новым йодсодержащим препаратом // Достижения науки и техники АПК. 2012. № 7. С. 72-74.

341. Шилов О.И., Орлова Е.Г. Адренергические механизмы регуляции функций фагоцитирующих клеток периферической крови крыс при остром стрессе // Медицинская иммунология. 2000. Т. 4. № 1. С. 29-36.

342. Шилова Ю.А., Шилов Ю.И. Влияние стресса на активность лейкоцитов периферической кров // Успехи современного естествознания. 2010. № 7. С. 54-55.

343. Шустов С.Б., Яковлев В.А. Особенности гемодинамики при нарушении функции щитовидной железы // Клиническая медицина. 2000. № 8. С. 61–65.

344. Шуст Л. Г. Роль  $\alpha$ 1-антитрипсина крови в регуляции активности системы гипофиз-щитовидная железа и температуры тела при перегревании: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Мн. 2008. 23 с.

345. Щербаков Д.Л. Влияние нейромедиаторов на перекисное окисление липидов и антиокислительную активность при иммобилизационном стресс-воздействии у крыс разного возраста: автореферат дис. ...канд. биол. наук. Екатеринбург. 2015. 27 с.

346. Экспериментальная модель гипотиреоза / Хрыщанович В.Я., Третьяк С.П., Горанов В.А. и др. // Медицинский журнал БГМУ. 2008. № 4. С. 80-82.

347. Юшков Б.Г., Климин В.Г., Кузьмин А.И. Сосуды костного мозга и регуляция кроветворения // Екатеринбург. НИСО УрО РАН. 2002. 184 с.

348. Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // Иммунология. 2001. № 4. С. 16-21.

349. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 752 с.
350. Янкелевич И.А. Антимикробные белки и пептиды как эндогенные иммуномодуляторы при экспериментальном стрессе: автореф. дис. ...канд. биол. наук. С-Петербург. 2014. 21с.
351. A-Gonzalez N., Castrillo A. Origin and specialization of splenic macrophages // Cell. Immunol. 2018. V. 330. P. 151. doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.05.005.
352. Auerbach A. Diagnostic Pathology: Spleen / A. Auerbach. Lippincott Williams & Wilkins. 2014. 536 p.
353. Almeida-Porada G. Formation of human hepatocitos by human hematopoietic stem cell in sheep. / G. Almeida-Porada, C.D. Porada, J. Chamberlain, F.Torabi, T.D. Zanjani // Blood. 2004. Oct.15; 104(8):2582-90.
354. Al-Hasani R. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior[Text] / R. Al-Hasani, M.R Bruchas // Anesthesiology. 2011. Vol. 115. № 6. P. 1363–1381.
355. Altered human neutrophil function in response to acute psychological stress / R. Khanfer [et al.] // Psychosomatic Medicine. 2010. Vol. 72. P. 636-640.
356. Albert C. Blood levels of long chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death / C. Albert [et al.] // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. № 15. P.1113–1118.
357. Autoimmune thyroid disorders, maternal hypothyroxinemia, and its potential repercussion for the progeny / D. Glinioer // The Thyroid and Environment. Merk European Symposium. Budapest. 2000. P. 121-133.
358. Arroyo V. New treatments for hepatorenal syndrome // Liver Transpl. 2000. Vol. 6. № 3. P. 287.
359. Ahmad A. Restraint stress-induced central monoaminergic & oxidative changes in rats & their prevention by novel Ocimum sanctum compounds / A. Ahmad, N. Rasheed, K. Chand, et al. // Indian J. Med. Res. 2012. Vol.135. № 4. P. 548–554.

360. Akhmadeyev A.V The basolateral nucleus in the system of reproductive centers of the amygdale / A.V Akhmadeyev, L.F. Galiyeva, L.B. Kalimullina // *Morfologiya*. 2015. P. 70-77.
361. Avitsur R. Social interactions, stress, and immunity / R. Avitsur, D.A. Padgett, J.F. Sheridan // *Neurol Clin*. 2006. Vol. 24. P. 483-491.
362. Ascheim D.D. Thyroid hormone metabolism in patients with congestive heart failure: the low triiodothyronine state // D.D. Ascheim., K. Hryniewicz. // *Thyroid*. 2002. Vol. 12. № 6. P. 511-515.
363. Balogh P. Immunoarchitecture of distinct reticular fibroblastic domains in the white pulp of mouse spleen / P. Balogh, G. Horváth, A.K. Szakal // *J. Histochemistry Cytochemistry*. 2004. Vol. 52. P. 1287–1298.
364. Bando Y. Non-autoimmune primary hypothyroidism in diabetic and non – diabetic chronic renal dysfunction // Y. Bando., Y Ushiogi., K. et al. Okafuji. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2002. Vol. 110. № 8. P. - 408-415.
365. Bains J.S. Stress-related synaptic plasticity in the hypothalamus / J.S. Bains, J.I. W. Cusulin, W. Inoue // *Nature Reviews Neuroscience*. 2015. Vol. 16. № 7. P. 377–388. DOI: 10.1038/nrn3881
366. Basal blood corticosterone level is correlated with susceptibility to chronic restraint stress in mice / J. G. Kim, H. S. Jung, K. J. Kim [et al.] // *Neuroscience letters*. 2013. Vol. 555. P. 137–142
367. Bengel F.M. Effect of thyroid hormone on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging / F.M. Bengel., S.D. Nekolla., T. et al. Ibrahim., *J. Clin. // Endocrinol. Metab*. 2000. Vol. 85. P. 1822-1827.
368. Besedovsky H.O. Physiology of psychoneuroimmunology: A personal view / H.O Besedovsky, del Rey A. Brain. // *Behav. Immun*. 2007. Vol. 21. P. 34–44.

369. Bicikova M. Levels of testosterone, allopregnanolone and homocysteine in severe hypothyroidism / M. Bicikova., J. Tallova., S. et al Stanicka. // Chem. Lab. Med. 2002. Vol. 40. № 10. P. 1024-1027.

370. Biebinger R., Arnold M., Koss M. et al. // Thyroid. 2006. Vol. 16. N 10. P. 961-965.

371. Braverman L. E. Iodine and thyroid: 33 years of study // Thyroid. 1994 Vol. 4. P. 351-356.

372. Bruehl S. What do plasma beta-endorphin levels reveal about endogenous opioid analgesic function? / S. Bruehl, J.W. Burns, O.Y. Chung, M. Chont // European Journal of Pain. 2012. Vol. 16. № 3. P. 370–380. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2011.00021.x

373. Bruehl S. What do plasma beta- endorphin levels reveal about endogenous opioid analgesic function? / S. Bruehl, J.W. Burns, O.Y. Chung, M. Chont // European Journal of Pain. 2012. Vol. 16. № 3. P. 370–380. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2011.00021.x

374. Bodnar R.J. Endogenous opiates and behavior / R.J. Bodnar // Peptides. 2016. Vol. 75. P. 18–70. DOI: 10.1016/j.jad.2009.03.017

375. Bodnar R.J. Endogenous opiates and behavior: 2014 / R.J. Bodnar // Peptides. 2016. Vol. 75. P. 18–70. DOI: 10.1016/j.jad.2009.03.017.

376. Canaris G. et all. // Thyroid/ Arch. Intem Med. 2000.

377. Canton A. Encephalopathy to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? / A. Canton., O.de Fabregas., M. et.al. Tintore J. // Neurol. Sci. 2000. Vol. 176. №. 1. P.65-69.

378. Campbell J. Acute psychosocial stress: does the emotional stress response correspond with physiological responses? / J. Campbell, U. Ehlert // Psychoneuroendocrinology. 2012. Vol. 37. № 8. P. 1111–1134. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.12.010.

379. Clair Gavin. Proposing a causal link between thyroid hormone resistance and primary autoimmune hypothyroidism / Gavin Clair, Meggison Hilary, Ooi Teik Chye // *Med. Hypothese*. 2008. Vol. 70. № 5. P. 1024-1028.

380. Cerit E.T. Akturk M. Atherosclerotic and metabolic effects of hypothyroidism due to chronic thyroiditis / E.T. Cerit, M. Akturk // *Med. Sci. Discov*. 2016 - 3(5): 213–218.

381. Cesta M.F. Normal Structure, Function and Histology of the Spleen / M.F. Cesta // *Toxicologic Pathology*. 2006. № 34. P. 455–465.

382. Corengia C. Iron accumulation in chronic hepatitis C: relation of hepatic iron distribution, HFE genotype, and disease course / C.Corengia [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol*. 2005. Vol. 124. № 6. P. 846–853.

383. Chavan S.L. Ogata M. Epidural anaesthesia and stress-induced immunosuppression / S.L. Chavan, M. Ogata // *British journal of anaesthesia*. 2007. T. 98 № 6 c. 847.

384. Dallman M.F. Regulation of ACTH secretion variations on a theme of B / M.F. Dallman, S.F. Akana, C.S. Cascio, D.M. Darlington, L. Jacobson, N. Levin // *Proceedings of the 1986 Laurentian Hormone Conference*. 1987. P. 113-173.

385. Daviu N. Comparison of the effects of single and daily repeated immobilization stress on resting activity and heterotypic sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / N. Daviu, C. Rabasa, R. Nadal, A. Armario // *Stress*. 2014. Vol.17. № 2. P. 176–185.

386. Den Haan J.M.M., Kraal G. Innate immune functions of macrophage subpopulations in the spleen. *Innate Immun*. 2012. V. 4. P. 437-445. doi.org/10.1159/000335216

387. Deltenre P. Evaluation of amantadine in chronic hepatitis C: a meta-analysis / P. Deltenre [et al.] // *Hepatology*. 2004. Vol. 41. № 3. P. 462–473.

388. Delvin S.M. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standart therapy / S.M. Delvin [et al.] // *Can. J. Gastroenterol*. 2004. Vol. 18. № 5. P. 321–326.



389. Deak T. Stress-induced increases in hypothalamic IL-1: a systematic analysis of multiple stressor paradigms / T. Deak [et al.] // Brain Res Bull. 2005 .Vol. 64.

390. Delitala A.P. Serum free thyroxine levels are positively associated with arterial stiffness in the SardiNIA study / A.P Delitala [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2015.Vol. 82. N 4. P. - 592-597. P. 541-556.

391. DeHaven-Hudkins DL. The involvement of the mu-opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology: therapeutic opportunities for antagonism at this receptor / D.L. DeHaven-Hudkins, R.N. DeHaven, P.J. Little, et al. // Pharmacol Ther. 2008.

392. Deshpande U.R, Joseph L.J, Patwardhan U.N, Samuel A.M. // Indian. J. Exp. Biol. 2002. Vol. 40. N 6. P. 735-738.

393. Dirlewander, M. Effect of fructose on hepatic glucose metabolism in humans // M. Dirlewander, P. Schneir, E. Jequer, L. Am. Tappy J. // Physiol. 2000 279: E907-E911.

394. Dorshkind K. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency / K. Dorshkind, N.D. Horseman. // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. P. 292–312.

395. Dobrzynska M.M. Antioxidants modulate thyroid hormone- and norepinephrine- induced DNA damage in human sperm / M.M. Dobrzynska, A. Baumgartner, D. Anderson // Mutagenesis. 2004. 19(4):325-330. doi.org/10.1093/mutage/geh037.

396. Dunn J.T. // Thyroid. 2000. Vol. 10. № 8. P.681-683.

397. Dupuy, C. Virion A, Ohayon R. et al. / C. Dupuy, A. Virion, R. Ohayon. et al. // J. Biol. Chem. 1991. Vol. 266. N 6. P. 2871-2878.

398. Durez M. Mise au point ex exploration thyroïdienne de première ligne et pièges cliniques / M. Durez // Rev. Med. Bruxelles. 2000. N 4. P. 285 - 291.

399. Dhabhar F.S. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful / F.S. Dhabhar // *Immunologic Research*. 2014. Vol. 58. № 2–3. P. 193–210. DOI: 10.1007/s12026-014-8517-0.
400. Erem C. Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism / C. Erem, H. Kavgaci, H.O. Ersoz // *Int. J. Clin. Pract.* 2003. Vol. 57. N 2. P. 78-81.
401. Ellard D.R. The effect of a short-term mental stressor on neutrophil activation / D.R. Ellard, P.C. Castle, R. Mian // *Int J Psychophysiol.* 2001. Vol. 41. P. 93-100.
402. Elmore S.A. Enhanced histopathology of the spleen / S.A. Elmore // *Toxicologic pathology*. 2006. Vol. 34, № 5. P.648–655.
403. Erem C. Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism / C. Erem, H. Kavgaci, H.O. Ersoz// *Int. J. Clin. Pract.* 2003. Vol. 57. N 2. P.78-81.
404. Effects of stress across the lifespan / J. I. Koenig [et al.] // *Stress*. 2011. Vol. 14. N 5. P. 475–480.
405. Everly Jr. A clinical guide to the treatment of the human stress response / ed. by G.S. Everly Jr, J.M. Lating. – NY : Springer Science - Business Media. 2013 - DOI: 10.1007/978-1-4614-5538-7.
406. Ferreira C.S. Does melatonin influence the apoptosis in rat uterus of animals exposed to continuous light? / C.S. Ferreira, K.C. Carvalho, C.C. Maganhin, A.P. Paiotti, C.T. Oshima, M.J. Simões, E.C. Baracat, J.M. Soares // *Jr. Apoptosis*. 2015. - doi: 10.1007/s10495-015-1195-0.
407. Folkman S. Stress: appraisal and coping / S. Folkman // *Encyclopedia of Behavioral Medicine* / ed. by M.D. Gellman, J.R. Turner. – NY: Springer. 2013. P. 1913–1915.
408. Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2004. Vol. 1024. P. 124–137.
409. Fraczek M.M. Thyroid hormone and the cardiovascular system / M.M. Fraczek, K. Łacka // *Pol. Merkur. Lekarski*. 2014. Vol.37. N 219. P. 170-174.

410. Freestone P.P. Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection / P.P. Freestone [et al.] // Trends Microbiol. 2008. Vol. 16. No 2. P. 55-64.

411. Frijhoff J Winyard PG, Zarkovic N, et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. Antioxid Redox Signal. 2015. 23(14): 1144-1170.<https://doi.org/10.1089/ars.2015.6317>.

412. Folkman S. Stress: appraisal and coping / S. Folkman // Encyclopedia of Behavioral Medicine / ed. by M.D. Gellman, J.R. Turner. – NY: Springer. 2013 P. 1913–1915.

413. Inouve K. Association Between Serum Thyrotropin levels and Mortality Among Euthyroid Adults in the United States / K. Inove [et. Al] // Thyroid. 2016. Vol. 26. № 10. P. 1457-1465.

414. Gao B. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutic Targets / B. Gao, R. Bataller // Gastroenterology. 2011. Vol. 141. № 5. P. 1572–1585.

415. Garmaeva D.V. The effect of opioid leu-enkephalin on the agranulocyte link of the blood system in animals with hypothyroidism under stress / D.V. Garmaeva, D.S. Adushinov, A.I. Kuznetsov, A.O. Frolenco and K.M. Artemenco // AGRITECH-IV-2020- IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science 677.-2021. 042040 IOP Publishing doi:10.1088/1755-1315/677/4/042040.

416. Garmaeva D.V. Opioid leu-enkephalin correction of experimental hypothyroidism under stress / D.V. Garmaeva, D.S. Adushinov, A.I. Kuznetsov // Forum Scientifique International des Universités SCIENCEÉD UCATION PRACTIQUER TORONTO. 2020.

417. Garmaeva D.V. Effect of Leu-Enkephalin Analogue on the Myeloid Compartment of the Blood System in Hypothyroid White Rats under Stress Conditions / D.V. Garmaeva // Journal Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2022. DOI 10.1007/s10517-022-05479-2

418. Gayen J.R. Role of Reactive Oxygen Species in Hyper-Adrenergic Hypertension: Biochemical, Physiological, and Pharmacological Evidence from Targeted Ablation of the Chromogranin A (Chga) Gene / J.R. Gayen, K. Zhang, S.P. RamachandraRao, et al. // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010. Vol. 3. № 5. P.414–425.
419. Gardner D. Shoback D. Basic & Clinical Endocrinology / D. Gardner, D. Shoback // Book 2. Moscow: BINOM. 2018. 696 p.
420. Gartner R., Gasnier B.C., Dietrich J.W. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. N 4. P. 1687-1691.
421. Gulati K. Recent and vances in stress research: Focus on nitric oxide / K. Gulati, J.C. Joshi, A. Ray // *Eur. J. Pharmacol.* 2015. Vol. 765. P. 406-414.
422. Gomes-Lima C. Reverse T3 or perverse T3? Still puzzling after 40 years / C. Gomes-Lima, K.D. Burman // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2018. 85(6):450-5. doi: 10.3949/ccjm.85a.17079.
423. Gordon G.J. Liver regeneration in rats with retrosine- induced hepatocellular injury proceeds though a novel cellular response. / Gordon, G.J., Coleman WB, Hixson DC, Grisham JW. // *Am J Pathol.* 2000 Feb; 156(2):607-19.
424. Goncharova N.D. Stress Responsiveness of the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis: Age-Related Features of the Vasopressinergic Regulation / N.D. Goncharova // *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2013. Vol. 4. P.26–33.
425. Grebenchikov O.A. Synthetic analogue of leu-enkephalin prevents endothelial dysfunction in vitro. / O.A. Grebenchikov, A.M. Ovezov, Y.V. Skripkin, T.S. Zabelina, O.N. Ulitkina, A.V. Lugovoy, A.S. Prikhodko, A.Y. Ryzhkov, R.A. Zinovkin // *General Reanimatology.* 2018. 14(2): 60–8. Russian. doi: 10.15360/1813-9779-2018-260-68.
426. Hashimoto D. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes / Hashimoto, D. Chow A., Noizat C., Teo P., Beasley M.B., Leboeuf M., Becker C.D., See P., Price J., Lucas D., Greter M., Mortha A., Boyer S.W., Forsberg E.C., Tanaka M. et al // *Immunity.* 2013. V. 38. P. 792.

doi.org/10.1016/j.immuni.2013.04.004

427. Hodkinson C.F. Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55-70 years / C.F. Hodkinson, E.E. Simpson, J.H. Beattie et.al. // *S. Endocrinol.* 2009. Vol. 202(1) P. 55-63.

428. Hoek K.L. Follicular B cell trafficking within the spleen actively restricts humoral immune responses / K.L. Hoek, L.E. Gordy, P.L. Collins [et al.] // *Immunity.* 2010. Vol. 33. P. 254–265.

429. Henry M.S. Enkephalins: endogenous analgesics with an emerging role in stress resilience // M.S. Henry, L. Gendron, M.E. Tremblay, G. Drolet // *Neural. Plast.* 2017. Vol. 17. Doi: 10.1155/2017/11546125. Epub 2017 Jul 11.

430. Herley D. Lightman S. New insights into corticosteroid-binding globulin and glucocorticoid delivery / D. Herley, S. Lightman // *Neuroscience.* 2011. Vol. 180. P. 1-8.

431. Helmreich D.L. Relation between the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during repeated stress / D.L. Helmreich, D.B. Parfitt, Lu X-Y. // *Neuroendocrinology.* 2005. № 3 (81). C. 183–192.

432. Hollowell J.G. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J.G. Hollowell, N.W. Staehling, W.D. et al Flanders. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 489-499.

433. J. De Jersey, Activation of CD8 T cell by antigen expressed in the pituitary gland / J. De Jersey, D. Carmignas, T. Barthlott // *J. Immunol.* 2002. Dec. V. 15. - N 169 (12). P. 6753-6759.

434. Jie F. Stress in regulation of GABA amygdala system and relevance to neuropsychiatric diseases / F. Jie, G. Yin, W. Yang, M. Yang, S. Gao, J. Lv, B. Li // *Front. Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 562. Doi: 10.3389 / finins. Collection

435. Kahaly G.J. Thyroid Hormone Action in the Heart / G.J. Kahaly, W.H. Dillmann // *Endocr. Rev.* 2005. Vol. 26. № 5. P. 704–728.

436. Katakai T. Marginal reticular cells: a stromal subset directly descended from the lymphoid tissue organizer / T Katakai // *Frontiers in Immunology*. 2012. Vol. 181. № 3. P. 6189–6200.
437. Kawasaki M. The association between thyroid hormone balance and thyroid volume in patients with Hashimoto thyroiditis / M. Kawasaki, M. Ito, H. Danno [et al.] // *Endocr. J.* 2019. Vol. 66. №9. P 763-768. Doi:10. 1507 / endocrj. EJI9-0063.
438. Kim, Y.A. Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease / Y.A. Kim, Y.S. Park // *Endocrinol. Metab.* (Seoul, Korea). 2014. Vol. 29. № 1. P. 20-29.
439. Khavinson V. K. Peptides and ageing / V. K. Khavinson // Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology. 2002. P. 144.
440. Kotsis V. Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study / V. Kotsis [et. al]. // *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. P. 993-999.
441. Klecha A.J. Integrative study of hypothalamus–pituitary–thyroid–immune system interaction: thyroid hormone-mediated modulation of lymphocyte activity through the protein kinase C signaling pathway / A.J. Klecha., A.M. Genaro., G. et al. Gorelik J. *Endocrinol.* 2006. Vol.189. P. 45–55.
442. Klein I. Neurologic manifestation of hypothyroidism in dogs. *S. Compend. Contin. Edic. Vet.* 2013. 35;3. P. 1-7.
444. Klein I. Subclinical Hypothyroidism-Just a High Serum Thyrotrohin (TSH) Concentration or Something Else. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98.2: P. 509-510.
445. Klieverik L.P., Janssen S.F., van Riel A. et al. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009. № 106. P. 5966-5971.

446. Kronenberg H.M. Williams [Text] / H.M. Kronenberg, S.Melmed, K.S. Polonsky // textbook of endocrinology 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. 2011.

447. Lattupalli Hema. Multiple variations in the morphology of thyroid gland // International J. of Recent Trends in Science and Technology. 2014. V. 11 (2). P. 143-147.

448. Laan A.V.D. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. Eur. J. Heart Laan A.V.D., Horst E.T., Delewi R., Begieneman M.P.V., Krijnen P.A.J., Hirsch A., Lavaei M., Nahrendorf M., Horrevoets A.J., Niessen H.W.M., Piek J.J. 2014. J. V. 35. P. 376-85 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh331>

449. Low triiodothyronine (T<sub>3</sub>) or reverse triiodothyronine (r T<sub>3</sub>) syndrome modifies gene expression in rats with congestive heart failure / R.C.M. Bavab [et al.] // Endocr. Res. 2005. V. 31. 3 4. P. 399 - 407.

450. Liu Y.W. Propofol stimulates noradrenalin-inhibited neurons in the ventrolateral preoptic nucleus by reducing GABAergic inhibition / Y.W. Liu, W. Zuo, J.H. Ye // Anesth. Analg. 2013. Vol. 117. № 2. P. 358-363.

451. Lucassen P.J. Neuropathology of stress / P.J. Lucassen, J. Pruessner, N. Sousa, O.F.X. Almeida, A.M. Van Dam, G. Rajkowska, D.F. Swaab, B. Czéh // Acta Neuropathologica. 2014. Vol. 127. № 1. P. 109–135. DOI: 10.1007/s00401-013-1223-5.

368.

452. Malik R. and Hodgson H. Quart. Med. 2002. Vol. 95. № 9. P. 559-569.

453. Management of fetal thyroid goitres: A. Report of 11 cases in a single perinatal unit / J.L. Volumenie, M. Polak, J. Guibourdenche et al. // Prenat. Diagn. 2000. Vol. 20. N 10. P. 799 - 806.

454. Mancini A. Hypothyroidism, oxidative stress and reproduction / A. Mancini, E. Giacchi, S. Raimondo, et al. // Hypothyroidism - Influences and Treatments. 2012. <https://doi.org/https://doi.org/10.5772/31939>.

455. Matsuhisa M. et al. Important role of the hepatic vagus nerve in glucose uptake and production by the liver // *Metabolism*. 2000. 49: 11-16.
456. Mattion A.V. Heparin-induced thrombocytopenia: implication for cardiologist / A.V. Mattion // *G. ital. Cardiol. (Rome)*. 2006. Vol. 7. P. 675-683.
457. Mebius R.E. Structure and function of the spleen / R.E. Mebius, G. Kraal // *Nature Reviews Immunology*. 2005. Vol. 5. P. 606–616.
458. Mehal W.Z. Immunology of the healthy liver: Old questions and new insights / W.Z. Mehal., F. Azzaroli., I.N. Crispe *Gastroenterology*. 2001. 120. P. 250-260.
459. McKenzie C.V. Splenomegaly: Pathophysiological bases and therapeutic options / C.V. McKenzie, C.K. Colonne, J.H. Yeo [et al.] // *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2018. Vol. 94. P. 40–43.
460. Mignini F. Leucocyte subset redistribution in a human model of physical stress / F. Mignini, E. Traini, D. Tomassoni. et al. // *Clin. Exp. Hypertens*. 2008. Vol. 30. № 8. P. 720–731.
461. Minges Wols, H.A. Migration of immature and mature B cells in the aged microenvironment / H.A. Minges Wols, K.M. Johnson, J.A. Ippolito [et al.] // *Immunology*. 2009. Vol. 129. C. 278–290.
462. Mittag J. Thyroid Hormone Is Required for Hypothalamic Neurons Regulating Cardiovascular Functions / J. Mittag, D.J. Lyons. J. Sällström, M. Vujovic, S. Dudazy-Gralla, A. Warner, K. Wallis, A. Alkemade, K. Nordström, H. Monyer, C. Broberger, A. Arner, B. Vennström // *J. Clin. Invest*. 2013. Vol. 123. № 1. P. 509-516.
463. Mirit E. Changes in Cardiac Mechanics with Heat Acclimation: Adrenergic Signaling and SR-Ca Regulatory Proteins / E. Mirit, C. Gross, Y. Hasin, A. Palmon, M. Horowitz // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2000. Vol. 279. № 1. P. 77–85.



464. Nolte M.A. B cells are crucial for both development and maintenance of the splenic marginal zone / M.A. Nolte, R. Arens, M. Kraus [et al.] // *The Journal of Immunology*. 2004. Vol. 172. № 6. P. 3620–3627.

465. Mora F. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration / Mora, F. et al. // *Brain Res*. 2012. Vol. 1476. P. 71–85.

466. NACB. International Thyroid Testing Guidelines. Implication for Clinical Practice. Los Angeles, CA. 2001.

467. Ohashi H. Effects of thyroid hormones on lymphocyte phenotypes in rats: changes in lymphocyte subsets related to thyroid function / H. Ohashi., M. Itoh. // *Endocrine Regulations*. 1994. Vol.28. P. 117–123.

468. Ohye H. Dual oxidase, hydrogen peroxide and thyroid diseases. *Exp Biol Med* (Maywood). / H. Ohye, M. Sugawara. 2010. 235(4):424-433.<https://doi.org/https://doi.org/10.1258/ebm.2009.009241>.

469. Owen P.J.D. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve / P.J.D. Owen, C. Raji, D. Vinereanu. et.al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2006. Vol. 91. P. 2126-2132.

470. Parikh D. Stress-induced analgesia and endogenous opioid peptides: the importance of stress duration / D. Parikh, A. Hamid, T.C. Friedman, 139 K. Nguyen, A. Tseng, P. Marquez, K. Lutfy // *European Journal of Pharmacology*. 2011. Vol. 650. № 2–3. P. 563–567. DOI: 10.1016/j.ejphar. 2010.10.050.

471. Palkovits M. Catecholamines and stress / M. Palkovits // *Ideggyógyászati szemle*. 2014. Vol. 67. № 3-4. P. 89–93.

472. Pashkovska N.V. Treatment of hypothyroidism according to modern clinicalguidae liens. *M. narodnijendokrinolog nij urnal*. 2016. (78): 48-58. Doi: 10.22141/2224 07216.

474. Pascual A. Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation [Electronic resource] / *Biochim Biophys Acta*. – Mode of access: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416512000852>. – Date of access: 08.09.2012

475. Pertsov S.S. Catecholamine content in the adrenal glands of August and Wistar rats after acute emotional stress / S.S. Pertsov et al. // N. Biomed. Sci. 2003. № 2. P. 44-48.

476. Perez-Zepeda MU., Almeda-Valdes P., Fernandez-Villa JM., et al. Thyroid stimulating hormone levels and geriatric syndromes: secondary nested case-control study of the Mexican Health and Aging Study. Eur Geriatr Med. 2022. 13(1):139-145. doi.org/10.1007/s41999-021-00564-7.

477. Portela G.G.M. Serotonin and gastin cells in rat gastrointestinal tract after thyroparathyroidectomy and induced hyperthyroidism / G.G.M. Portela, J.P.-G. Albuquerque, M.A. Ferra // Dig. Disease and Sci. 2000. N 4. P. 731 - 736.

478. Puzserova A. Blood pressure regulation in stress. Focus on nitric oxide-dependent mechanism / A. Puzserova, I. Bernatova // Physiol. Res. 2016. Vol. 65. P. 309-342.

479. Raja S. Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones / S. Raja, U. Schweizer, G. Mugesh // Angewandte Chemie. 2016. V. 55. № 27. P. 7606-7630.

480. Roopali D. Nikumbh, Dhiraj D. Nikumbh, Megha A. Doshi. Multiple morphological variations in the thyroid gland: report of two cases // Int. J. Anat. Res. 2015. V. 3 (4). P. 1476-1480.

481. Rathod S. Mansing, Mahesh S. Taru, Santosh D. Sawai. Morphological variations of thyroid gland // International J. of Healthcare and Biomedical Research. 2015. V. 03. № 02. P. 175-177.

482. Relationship between serum free T4 (FT4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects / Beon-Jun Kim et al. // Clin. Endocrinol. 2009. Vol. 70. № 1. P.152-160.

483. Ridgway E.C. // Clin. Chem. 1996. Vol. 42. N 1. P. 179-182.

484. Saninio E.L. Radioimmunoassay of total and free corticosterone in rat plasma: measurement of the effect of different doses of corticosterone/ E.L. Saninio, T. Lehtola, P. Roinineu // Steroids. 1988. Vol. 51 (5-6). P. 609-622.

489. Sasaguri K. Uncovering the neural circuitry involved in the stress-attenuation effects of chewing / K. Sasaguri, K. Yamada, T. Yamamoto // *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 2018. Vol. 54. № 3. P. 118-126.
490. Selye H. Syndrome-produced by diverse nocuous agents / H. Selye // *Nature*. 1936. Vol. 138. No 3479. P. 32.
491. Selim M. Ataxia associated with Hashimotos disease: progressive non-familial adult onset cerebellar degeneration with autoimmune thyroiditis / M. Selim., D.A. Drachman., J. Neurol. // *Neurosurg. Psychiatry*. 2001. Vol. 71. № 1. P.81-87.
492. Senoo H. Structure and function of hepatic stellate cells // *Med. Electron Microsc.* 2004. №. 37: P. 3-15.
493. Seymour R. Abnormal lymphoid organ development in immunodeficient mutant mice / R. Seymour, J.P. Sundberg, H. Hogenesch // *Veterinary Pathology*. 2006. Vol. 43. P. 401–423.
494. Silvestri E. Differential effects of 3,5-diiodo-L-thyronine and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on mitochondrial respiratory pathways in liver from hypothyroid rats / E. Silvestri, A. Lombardi, M. Coppola et al. // *Cell Physiol Biochem*. 2018. 47(6):2471 <https://doi.org/https://doi.org/10.1159/000491620>.
495. Shanin S.N. Natural killer cell cytotoxic activity and c-Fos protein synthesis in rat hypothalamic cells after painful electric stimulation of the hind limbs and EHF irradiation of the skin / S.N. Shanin [et al.] // *Med. Sci. Monit*. 2005. Vol. 11. 9. P. 309-315.
496. Schetter C.D. Resilience in the context of chronic stress and health in adults / C.D. Schetter, C. Dolbier // *Social and Personality Psychology Compass*. 2011. Vol. 5. № 9. P. 634–652. DOI: 10.1111/j.1751-9004.2011.00379.x
497. Smith W.S. Pathophysiology of Focal Cerebral Ischemia: a Therapeutic Perspective / W.S. Smith // *J. Vase. Radiol*. 2004. Vol. 15. P. 3-12.
498. Staufenbiel S.M. Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic review / S.M. Staufenbiel, B.W.J.H. Penninx, A.T. Spijker,

B.M. Elzinga, E.F.C. Van Rossum // *Psychoneuroendocrinology*. 2013. Vol. 38. № 8. P. 1220–1235. DOI: 10.1016.

499. Stefanits H. GABA receptor subunits in the human amygdala and hippocampus: Immunohistochemical distribution of 7 subunits / H. Stefanits, I. Milenkovic, N. Mahr, E. Patariaia, J.A. Hainfellner, G.G. Kovacs, W. Sieghart, D. Yilmazer-Hanke, T. Czech // *J. Comp. Neurol.* 2018. Vol. 526 - № 2. P. 324-348.

500. Steiniger B. Spleen / B. Steiniger // *Encyclopedia of life sciences*. – John Wiley & Sons, Ltd. 2005. P. 1-9.

501. Steiniger B.S. Heterogeneity of stromal cells in the human splenic white pulp. Fibroblastic reticulum cells, follicular dendritic cells and a third superficial stromal cell type / B.S. Steiniger, V. Wilhelmi, A. Seiler [et al.] // *Immunology*. 2014. Vol. 143. № 3. P. 462-477.

502. Szczesny B. Age-dependent deficiency in import of mitochondrial DNA glycosylase: required for repair of oxidatively damaged bases / B. Szczesny, T.K. Hazza, J. Papaconstantinou, S. Mitra, I. Boldogh. / 1: *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003.

503. Swirski F.K. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites / Swirski F.K., Nahrendorf M., Etzrodt M., Wildgruber M., Cortez-Retamozo V., Panizzi P., Figueiredo J.-L., Kohler R.H., Chudnovskiy A., Waterman P., Aikawa E., Mempel T.R., Libby P., Weissleder R., Pittet M.J. // *Science*. 2009. V. 325. doi.org/10.1126/science.1175202.

504. Schulz C. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells / Schulz C., Perdiguero E.G., Chorro L., Szabo-Rogers H., Cagnard N., Kierdorf K., Prinz M., Wu B., Jacobsen S.E., Pollard J.W., Frampton J., Liu K.J., Geissmann F. // *Science*. 2012. V. 336. P. 86. doi.org/10.1126/science.1219179.

505. Taylor P.N. Albercht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism / P.N. Taylor, D. Albercht, A. Scholz. et al. // *Nat Rev Endocrinol*. 2018. May. 14(5): 301-306. Doi:10.1038/nrendo.2018.18.

506. Tank A.W. Peripheral and central effects of circulating catecholamines / A.W. Tank, W.D. Lee // *Comprehensive Physiology*. 2015. Vol. 5. № 1. P. 1–15. DOI: 10.1002.

507. Tatenos C. Heterogeneity of growth potential of adult rat hepatocytes in vitro / C. Tatenos, K. Takai-Kajihara, C. Ymasaki, H. Sato, K. Yoshizato // *Hepatology*. 2000. Jan; 31 (1):65-74.

508. The influence of 3,3'-triiodo-L-thyronine on human haematopoiesis / K. Grymota et al. // *Cell Proliferation*. 2007. Vol. 40. № 3. P. 302-315.

509. Thyroid hormone can increase estrogen-mediated transcription from a consensus estrogen response element in neuroblastoma cells / Zhao Xing et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102. № 13. P. 4890-4895.

511. Thyroid function in children with growth hormone (GH) deficiency during the initial phase of GH replacement therapy – clinical implications / J. Smyczynska [et al.] // *Thyroid Res*. 2010. Vol. 3. P. 2 – 11.

512. Thyroid hormones promote cell differentiation and upregulate the expression of the seladin-1 gene in in vitro models of human neuronal precursors / S. Benvenuti [et al.] // *J. Endocrinol*. 2008. Vol. 197. – P. 437 – 446.

513. Tian X. Protective effect of l-theanine on chronic restraint stress-induced cognitive impairments in mice / X. Tian, L. Sun, L. Gou, et al. // *Brain Res*. 2013. Vol. 153. P.24–32.

514. Vassy R. Nongenomic Effect of Triiodothyronine on Cell Surface BetaAdrenoceptors on Cultured Embryonic Cardiac Myocytes / R. Vassy, P. Nicolas, Y.-L. Yin, G.-Y. Perret // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1997. Vol. 214, № 4. P. 352–358.

515. Vaiva G. Low posttrauma GABA plasma levels as a predictive factor in the development of acute posttraumatic stress disorder / G. Vaiva, P. Thomas, F.Ducrocq // *Biol.Psychiatry*. 2004. Vol. 55. № 3. P. 250-254.

516. Vasco P.G. Immunohistochemical organization patterns of the follicular dendritic cells, myofibroblasts and macrophages in the human spleen-new consid-

erations on the pathological diagnosis of splenectomy pieces / P.G. Vasco, J.L. Villar Rodríguez, J.I. Martínez [et al.] // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2010. Vol. 3. № 2. P. 189–202.

517. Vella K.R. The actions of thyroid hormone signaling in the nucleus / K.R. Vella, A.N. Hollenberg // Mol. Cell Endocrinol. 2017. Vol. 458. P. 127-135. Doi:10.1016 / j. mce. 2017.3 coi.

518. Vondenhoff M.F.R. Separation of splenic red and white pulp occurs before birth in a LT $\alpha\beta$ -independent manner / M.F.R. Vondenhoff, G.E. Desanti, T. Cupedo [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. 2008. Vol. 84. P. 152–161.

519. Vinayagamoorthi R. Potentiation of humoral immune response and activation of NF-kB pathway in lymphocytes in experimentally induced hyperthyroid rats / R. Vinayagamoorthi, B.C. Koner, Kavitha S. et al. // Cel. Immunol. 2005. Vol.238. P. 56–60.

520. Wang D. Increased immunohistochemical expression of YKL-40 in the spleen of patients with portal hypertension / Dong Wang, Jian-Guo Lu, Qing Wang [et al.] // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2012. Vol. 45, № 3. P. 264–272.

521. Weill J.-C. Human Marginal Zone B Cells / J.-C. Weill, S. Weller, C.A. Reynaud // Annual Review of Immunology. 2009. Vol. 27. P. 267–285.

522. Wood S.K. Individual differences in reactivity to social stress predict susceptibility and resilience to a depressive phenotype: role of corticotropinreleasing factor / S.K. Wood, H.E. Walker, R.J. Valentino, S. Bhatnagar // Endocrinology. 2010. Vol. 151. № 4. P. 1795–1805. DOI: 10.1210.

523. Wood G.E. Chronic immobilization stress alters aspects of emotionality and associative learning in the rat / G.E. Wood, E.H. Norris, E. Waters, et al. // Behav Neurosci. 2008. Vol.122. № 2. P.282–292.

524. Yona S. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. / Kim K.W., Wolf Y., Mildner A., Varol D., Breker M., Strauss-Ayali D., Viukov S., Guilliams M., Misharin A., Hume

D.A., Perlman H., Malissen B., Zelzer E., Jung S.//. Immunity.2013.V. 38. P. 1073. doi.org/10.1016/j.immuni.2012.12.001.

525. Zhang X. Stress-induced functional alterations in amygdala: implications for neuropsychiatric diseases / X. Zhang, T.T. Ge, G. Yin, R. Cui, G. Zhao, W. Yang. // Front. Neurosci. 2018. Vol. 12. P. 367. Doi: 10.3389 / finins.

526. Zhiping Li, Diehl A.M. Innate immunity in the liver // Curr. Opin Gastroenterol. 2003. 19 (6). P. 565-571.

527. Zhang L. Biochemical basis and metabolic interplay of redox regulation. / Zhang L, Wang X, Cueto R, et al. // Redox Biol. 2019. 26:101284. doi.org/10.1016/j.redox.2019.101284.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**





СЛУЖБА ВЕТЕРИНАРИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

ОБЛАСТНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ЭХИРИТ-БУЛАГАТСКАЯ СТАНЦИЯ ПО БОРЬБЕ С БОЛЕЗНЯМИ ЖИВОТНЫХ»

669001, Иркутская обл.,  
п. Усть-Ордынский ул. Ровинского, 19

телефон, факс: (39541) 3-11-96  
E-mail: [ebulagat.vet@govirk.ru](mailto:ebulagat.vet@govirk.ru)

от 12.02.2025 № 56

Справка о внедрении  
результатов научных исследований

Результаты научных исследований Гармаевой Дэнсэмы Владимировны, кандидата биологических наук, доцента Иркутского НИИСХ – филиала ФГБНУ СФНЦА РАН по изучению гипотиреоидного состояния, системы крови белых крыс в условиях стресса и возможность их коррекции с помощью лей-энкефалина (даларгина) используются в практической работе ветеринарных врачей областного государственного бюджетного учреждения «Эхирит-Булагатская станция по борьбе с болезнями животных» Эхирит-Булагатского района Иркутской области и диагностической ветеринарной испытательной лаборатории для повышения квалификации и переподготовке ветеринарных врачей.

При разработке профилактических мероприятий (вакцинация, транспортный стресс и др.) используются методические рекомендации «Применение синтетического аналога опиоидного нейропептида лей-энкефалина для коррекции изменений в системе крови при стрессе и гипотиреоидном состоянии», разработанные Гармаевой Д.В., Адушиновым Д.С.

Проведенные исследования и полученные результаты Гармаевой Гармаевой Дэнсэмы Владимировны имеют научно-практическое значение для коррекции гипотиреоза продуктивных животных в условиях стресса.

Начальник

ОГБУ «Эхирит-Булагатская СББЖ»



Светлана Владимировна Хаптанова

**Общество с ограниченной ответственностью****МИП «Новоямское»**

ОКПО 15787632  
ОГРН 1173850019760  
ИНН 3827053903  
КПП 382701001

664511, Иркутская область, Иркутский р-он,  
с. Пивовариха, ул. Дачная, 14  
тел. 8 (3952) 667 - 222  
e.mail: novoyamskoe@mail.ru

**СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ  
РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Результаты научных исследований Гармаевой Дэнсэмы Владимировны, кандидата биологических наук, доцента Иркутского научно-исследовательского института сельского хозяйства – филиала Сибирского Федерального государственного научного центра агробιοтехнологий РАН, представленные в диссертационной работе на соискание ученой степени доктора биологических наук,

- по изучению характеристики и коррекции морфофункционального состояния красного костного мозга, селезенки, крови белых крыс при гипотиреозе в эксперименте и в условиях стресса» используются в практической работе ветеринарных врачей в обществе с ограниченной ответственностью малое инновационное предприятие «Новоямское» Иркутского района Иркутской области.

При разработке профилактических мероприятий (вакцинация, транспортный стресс и др.) используются методические рекомендации «Применение синтетического аналога опиоидного нейропептида лей-энкефалина для коррекции изменений в системе крови при стрессе и гипотиреоидном состоянии», разработанные Гармаевой Д.В., Адушиновым Д.С.

Проведенные исследования и полученные результаты Гармаевой Дэнсэмы Владимировны имеют научно-практическое значение для коррекции гипотиреоза крупного рогатого скота в условиях стресса.

Директор  
ООО МИП «Новоямское»



/Ф.С. Мирвалиев

19 января 2024 г

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации



**Опытно-производственное хозяйство «Элита» – филиал  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Сибирского федерального научного центра агробиотехнологий  
Российской академии наук**

Иркутская обл. Эхирит-Булагатский район (ОПХ «Элита» – филиал СФНЦА  
РАН)

Советская ул., д. 44, п. Свердлово, р-н Эхирит-Булагатский, , область Иркутская, 669517  
тел/факс + 7 (39-52) 56- 04-17, e-mail Elita@sfscs.ru; [www.sfscs.ru](http://www.sfscs.ru);

ОКПО 58900027; ОГРН 1025404349992; ИНН/КПП 5433107641/384943001

### **Справка о внедрении результатов научных исследований**

Результаты научных исследований Гармаевой Дэнсэмы Владимировны, кандидата биологических наук, доцента Иркутского НИИСХ – филиала СФНЦА РАН, представленные в диссертационной работе на соискание ученой степени доктора биологических наук по изучению гипотиреоидного состояния, системы крови белых крыс в условиях стресса и возможность их коррекции с помощью лей-энкефалина (даларгина), используются в практической работе ветеринарных врачей опытно-производственного хозяйства «Элита» - филиала СФНЦА РАН.

При разработке профилактических мероприятий (вакцинация, транспортный стресс и др.) используются методические рекомендации «Применение синтетического аналога опиоидного нейропептида лей-энкефалина для коррекции изменений в системе крови при стрессе и гипотиреоидном состоянии», разработанные Гармаевой Д.В., Адушиновым Д.С.

Проведенные исследования и полученные результаты Гармаевой Дэнсэмы Владимировны имеют научно-практическое значение для коррекции гипотиреоза продуктивных животных в условиях стресса.

И.о. директора ОПХ «Элита» - филиала СФНЦА РАН



А.И. Караваев



« Клиника мелких животных »

**Справка о внедрении  
результатов научных исследований**

Результаты научных исследований кандидата биологических наук, доцента Иркутского НИИСХ – филиала ФГБНУ СФНЦА РАН Гармаевой Дэнсэмы Владимировны, представленные в диссертационной работе на соискание ученой степени доктора биологических наук по изучению гипотиреоидного состояния, системы крови белых крыс в условиях стресса и возможность их коррекции с помощью лей-энкефалина (даларгина) используются в практической работе ветеринарных врачей «ИП Халташкин Роман Андреевич» при проведении профилактических мероприятий (вакцинация, транспортный стресс и др.) животных.

Проведенные исследования и полученные результаты Гармаевой Дэнсэмы Владимировны имеют научно-практическое значение для коррекции стресса лабораторных и экзотических животных.

« Халташкин Роман Андреевич »



« 21 » 02 2025 г.

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ СЕВЕРНОГО ЗАУРАЛЬЯ»**

625003 г. Тюмень, ул. Республики, 7  
Телефон – 46-16-43, 29-01-81  
Телефакс – 29-01-10  
E-mail: [acadagro@mail.ru](mailto:acadagro@mail.ru)

№ \_\_\_\_\_ /  
На исх. № 330

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.  
от « 25 » сентября 2024 г.



УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по учебной и методической работе  
ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья,

к.т.н., доцент

В.В. Бердышев

« 20 » сентября 2024 г.

**СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ  
РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Результаты научных исследований Гармаевой Дэнсэмы Владимировны, кандидата биологических наук, доцента Иркутского научно-исследовательского института сельского хозяйства – филиала Сибирского Федерального государственного научного центра агробиотехнологий РАН, представленные в диссертационной работе на соискание ученой степени доктора биологических наук:

- по выявлению изменений в кроветворных звеньях красного костного мозга, селезенки, крови у белых крыс с гипотиреозом в эксперименте и в условиях стресса, а также возможности их коррекции синтетическим аналогом лей-энкефалина даларгином.

Результаты исследований используются в учебном процессе кафедры анатомии и физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Государственного аграрного университета Северного Зауралья, Института биотехнологии и ветеринарной медицины, студентами, аспирантами, магистрантами при написании научных статей, докладов, отчетов.

Материалы рассмотрены на заседании кафедры «13» сентября 2024 г. (протокол № 1).

Зав. кафедрой анатомии и физиологии  
ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья,  
доктор биологических наук, профессор

Сидорова К.А.

Исполнитель:  
Сидорова К.А.  
83452290122

МИНИСТЕРСТВО  
СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное  
бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«АРКТИЧЕСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
АГРОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»  
(ФГБОУ ВО Арктический ГАТУ)



РОССИЯ ФЕДЕРАЦИЯТЫН  
ТЫАТЫН ХАҢААҢЫСТЫБАТЫН  
МИНИСТЕРИСТИБЭТЭ

«АРКТИКАТААҢҢ  
СУДААРЫСТЫБАННАЙ  
АГРОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ  
УНИВЕРСИТЕТ»  
Судаарыстыбаннай  
бүддүөт федеральнай  
үрдүк үөрэх тэрилтэ  
(АСАТУ СБФ ҮҮӨТ)

ш. Сергеляхское. 3 км., д. 3, г. Якутск, Республика Саха (Якутия), 677007  
тел. (4112) 507-971, факс (4112) 35-81-62 (общ.), e-mail: info@agatu.ru, www.agatu.ru  
ОКПО 00497207; ОГРН 1021401044367; ИНН 1435047359; КПП 43501001;

04.09.2024 № 01-38/1100  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты научных исследований Гармаевой Дэнсэмы Владимировны, кандидата биологических наук, доцента Иркутского научно-исследовательского института сельского хозяйства – филиала Сибирского Федерального государственного научного центра агробιοтехнологий РАН, представленные в диссертационной работе на соискание ученой степени доктора биологических наук:

- по выявлению изменений в клеточных звеньях красного костного мозга, селезенки, крови у белых крыс с гипотиреозом в эксперименте и в условиях стресса, а также возможности их коррекции синтетическим аналогом лей-энкефалина даларгином.

Результаты исследований используются в учебном процессе кафедры физиологии сельскохозяйственных животных и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Арктический государственный агротехнологический университет» студентами, аспирантами, магистрантами при написании научных статей, докладов, отчетов.

Заведующая кафедрой

Физиологии сельскохозяйственных животных и экологии  
канд. вет. наук, доцент

Корякина Л.П.

Подпись заведующего кафедрой Физиологии с-х животных и экологии  
кандидата вет. наук, доцента Корякиной Л.П. заверяю:

Начальник отдела кадров  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.







Утверждаю:  
И.О. проректора по  
инновационным и научным  
технологиям ФГБОУ ВО  
Приморский ГАУ  
И.И. Бородин

«30» сентября 2024 г.

### КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научного исследования докторской диссертации Гармаевой Дэнсэмы Владимировны на тему: «Характеристика и коррекция морфофункционального состояния красного костного мозга, селезенки, крови белых крыс при гипотиреозе в эксперименте и в условиях стресса» по специальности 4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология» (научный консультант: д-р. биол. наук. профессор Сиразиев Ромазан Закарьянович), изложенные в информационном письме используются в учебном процессе и в научно-исследовательской работе института животноводства и ветеринарной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приморский государственный аграрно-технологический университет» по дисциплинам: «Патологическая физиология», «Цитология, гистология и эмбриология».

Директор института животноводства  
и ветеринарной медицины  
канд. биол. наук, доцент

Н.А. Яковенко

30 сентября 2024 г.

Утверждаю:  
Проректор по научно-  
исследовательской работе  
и международным связям  
ФГБОУ ВО  
«Бурятская  
государственная  
сельскохозяйственная  
академия имени  
В.Р. Филиппова»  
О.А. Алтаева

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

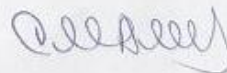
### КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Материалы докторской диссертации, изложенные в информационном письме Гармаевой Дэнсэмы Владимировны «Характеристика и коррекция морфофункционального состояния красного костного мозга, селезенки, крови белых крыс при гипотиреозе в эксперименте и в условиях стресса», используются при подготовке и написании научных статей, докладов аспирантами, магистрантами и преподавателями кафедры «Ветеринарно-санитарная экспертиза, микробиология и патоморфология».

Материалы рассмотрены на заседании кафедры «Ветеринарно-санитарная экспертиза, микробиология и патоморфология»

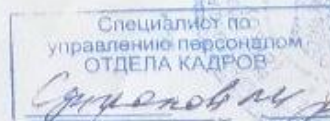
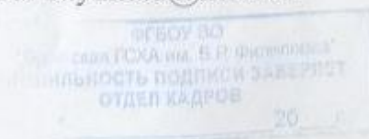
Протокол № 1 от 27 августа 2024 г.

Заведующая кафедрой  
«Ветеринарно-санитарная экспертиза,  
микробиология и патоморфология»  
канд. вет. н., доцент



С.М. Алексеева

670010, Россия, Республика Бурятия  
г. Улан-Удэ, ул. Пушкина, 8  
тел. 89246510253  
e-mail.ru: sayana.a@mail.ru





Утверждаю:  
 проректор по НР ФГБОУ ВО  
 «Иркутский государственный  
 аграрный университет имени  
 А.А. Ежевского»  
 канд. с.-х. наук Зайцев А.М.



20 г.

### КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Материалы, изложенные в информационном письме Гармаевой Дэнсэмы Владимировны «Характеристика и коррекция морфофункционального состояния красного костного мозга, селезенки, крови белых крыс при гипотиреозе в эксперименте и в условиях стресса», используются при подготовке и написании научных отчетов, статей, ВКР, докладов аспирантами, магистрантами и преподавателями кафедры по направлению «Ветеринария», «Зоотехния».

Материалы рассмотрены на заседании кафедры зоотехнии и технологии переработки сельскохозяйственной продукции.

Протокол № 8 от 20 марта 2024 г.

Заведующая кафедрой  
 зоотехнии и технологии  
 переработки сельскохозяйственной продукции  
 канд. с.-х. н., доцент

А.К. Гордеева

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Иркутский государственный аграрный университет имени А.А. Ежевского»

**ПРИМЕНЕНИЕ**  
**синтетического аналога опиоидного нейропептида**  
**лей-энкефалина**  
**для коррекции изменений в системе крови**  
**при стрессе и гипотиреоидном состоянии**

Практические рекомендации  
для специалистов агропромышленного комплекса

Иркутск - 2016

**Составители:**

Гармаева Д.В., к. б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Иркутский ГАУ им. А.А. Ежевского»;

Адушинов Д.С., д. с.-х. н., профессор, ФГБОУ ВО «Иркутский ГАУ им. А.А. Ежевского».

Утверждены методическим советом Института дополнительного профессионального образования Иркутского ГАУ  
протокол № 1 от 24.01.2016 г.

В рекомендациях использован материал научного исследования авторов по коррекции системы крови у белых крыс при сниженном содержании тиреоидных гормонов в крови и стрессе с помощью синтетического аналога опиоидного нейропептида.

**Рецензенты:**

Кузнецов А.И., д. с.-х. н., Иркутский госплем, генеральный директор

Полномочнов А.В., д. с.-х. н., филиал ФГБОУ «Россельхозцентр» по Иркутской области, руководитель

© Гармаева Д.В., Адушинов Д.С. 2016

© Иркутский ГАУ