

**Author affiliation:**

**Staroverov Sergey Alexandrovich**, D. Sc in Biology, Director FSBSI «Saratov Scientific and Research Veterinary Institute» of the Russian Academy of Sciences; h. 6, 53rd Infantry Division str., Saratov city, Russia, 410028; phone/fax: (8452) 20-08-30, phone: 8-937-251-05-09; e-mail: staroverovsergey@me.com, Senior Research of the Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Russian Academy of Sciences; d. 13, Enthusiasts ave., Saratov city, 410049

**Volkov Alexey Anatolevich**, D. Sc in Veterinary Medicine, Deputy. Director for Science of FSBSI «Saratov Scientific and Research Veterinary Institute» of the Russian Academy of Sciences; h. 6, 53rd Infantry Division str., Saratov city, Russia, 410028; phone/fax: (8452) 20-08-30, phone: 8-917-313-11-21, e-mail: volkov-aleksei@yandex.ru, professor of FSBEI HPE «Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov»; h. 1, Theatre Square, Saratov city, 410012

**Laskaviy Vladislav Nikolaevich**, D. Sc in Veterinary Medicine, Head of Department «Bacterial, viral and mycological infections» of FSBSI «Saratov Scientific and Research Veterinary Institute» of the Russian Academy of Sciences; h. 6, 53rd Infantry Division str., Saratov city, Russia, 410028; phone/fax: (8452) 20-08-30, phone: 8-937-251-05-09; e-mail: sarnivi@mail.ru

**Engashev Sergey Vladimirovich**, D. Sc in Veterinary Medicine, Corresponding Member of the Academy of Agricultural Sciences, Professor of Nizhny Novgorod State Agricultural Academy FSBEI HPE; h. 97, Gagarin Avenue, Nizhny Novgorod city, Russia, 603107; e-mail: sengashev@vetmag.ru

**Mezhenniy Pavel Vladimirovich**, Researcher of FSBSI «Saratov Scientific and Research Veterinary Institute» of the Russian Academy of Sciences; h. 6, 53rd Infantry Division str., Saratov city, Russia, 410028; phone/fax: (8452) 20-08-30, phone: 8-917-983-58-85; e-mail: v1rus-m@rambler.ru

**Fomin Alexander Sergeevich**, Ph. D. in Biology, Head of Department «Biochemistry and Immunology» of FSBSI «Saratov Scientific and Research Veterinary Institute» of the Russian Academy of Sciences; h. 6, 53rd Infantry Division str., Saratov city, Russia, 410028; phone/fax: (8452) 20-08-30, phone: 8-927-140-16-94; e-mail: strazth87@bk.ru, Researcher of the Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Russian Academy of Sciences; h. 13, Enthusiasts ave., Saratov city, 410049

**Kozlov Sergey Vasilevich**, Ph. D. in Veterinary Medicine, Associate Professor of FSBEI HPE «Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov»; h. 220, Bolshaya Sadovaya str., Saratov city, Russia, 410005; phone/fax: (8452) 69-25-32, phone: 8-905-321-95-21; e-mail: kozlov12@inbox.ru, Researcher of FSBSI «Saratov Scientific and Research Veterinary Institute» of the Russian Academy of Sciences; h. 6, 53rd Infantry Division str., Saratov city, Russia, 410028; phone/fax: (8452) 20-08-30

УДК 619.57.083.3

**Дроздова Л.И., Тимина Л.И., Самедова А.В.**

## **ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА АКЦИДЕНТАЛЬНУЮ ИНВОЛЮЦИЮ ТИМУСА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

**Ключевые слова:** акцидентальная инволюция тимуса, периферическая кровь, экспериментальный стресс, иммобилизация, тест Порсолта, ядродержащие клетки

**Резюме:** Настоящая работа посвящена изучению влияния экспериментального хронического стресса на акцидентальную инволюцию тимуса лабораторных животных. В экспериментальных

исследованиях использовали адекватные модели хронического стресса, гарантирующего развитие стрессовой реакции. Имобилизационный стресс был направлен на непривычное ограничение в движениях животного. Классический метод Порсолта представлял собой комбинированный жесткий вид стресса, сочетающий физический и эмоциональный компоненты. Экспериментальное раздражение сетчатки глаза лабораторных мышей позволило целенаправленно влиять на изменение суточного ритма животных. Установлено, что вид стрессора влияет на степень и характер иммуномодуляции. Классический метод экспериментального воздействия на животных в виде плавания вызывает наиболее выраженную дезорганизацию морфофункционального состояния тимуса, которая проявляется максимальным снижением массы органа и его клеточным опустошением. Несмотря на самый непродолжительный период экспериментального воздействия (пять суток), клетки и органы иммунной системы демонстрируют высокую чувствительность к данному виду стресса. Тест, основанный на ограничении движения животных в течение 10 суток, вызывает менее выраженные инволютивные изменения тимуса, но характеризуется максимальным снижением количества лимфоцитов в периферической крови. Наиболее «щадящим» стрессирующим фактором для лабораторных животных оказался световой стресс. Возникшие в результате этого вида стресса изменения обусловлены, возможно, продолжительностью экспериментального воздействия (21 сутки). Отмечено, что величина снижения массы тимуса коррелируется с уровнем клеточного опустошения органа. Указанные показатели синхронизированы с убылью лимфоцитов из периферической крови. Показано, что сила и продолжительность различных видов стрессового воздействия оказывает влияние на организм экспериментальных животных, выражающееся в снижении массы тимуса, его клеточности, а также убыли лимфоидных клеток из периферической крови.

### Введение

В настоящее время проблема стресса становится все более актуальной, когда на фоне возрастающих темпов научно-технического прогресса значительно расширяется производственная деятельность человека и, следовательно, увеличивается и количество стресс-факторов, оказывающих отрицательное воздействие на здоровье макроорганизма.

Исследования последних лет показали, что реакция на стресс сопровождается угнетением функциональной активности различных систем организма, в том числе иммунной и кроветворной систем, которые выполняют регуляторные функции в отношении пролиферации и дифференцировки клеток всех тканей организма [1].

В процессе адаптации к внешнему раздражению макроорганизм претерпевает ряд морфофункциональных изменений иммунных органов, одним из которых является инволюция тимико-лимфатического аппарата.

Тимус (вилочковая железа) – это центральный лимфоидный орган иммунной системы, где происходит размножение и созревание Т-клеток, осуществляющих реакции клеточного иммунитета, от морфофункционального состояния которого зависит поддержание гомеостаза в организме и обеспечение стабильности его антигенных структур.

Функциональное значение тимуса заключается в регуляции процессов кроветворения, в образовании и селекции тимус-

зависимых лимфоцитов, а также их пролиферации и дифференцировки в периферических кроветворных органах.

Известно, что в течение жизни тимус претерпевает возрастную инволюцию, которая характеризуется постепенным замещением ткани органа жировой клетчаткой. Однако в любом возрасте в жировой клетчатке остаются островки паренхимы вилочковой железы, частично сохраняются секрета тимических гормонов и продукция Т-лимфоцитов. Возрастная инволюция вилочковой железы – одна из причин снижения активности клеточного иммунитета, учащения инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний у лиц пожилого возраста [2].

Наряду с возрастными нарушениями иммуноморфогенеза имеет место акцидентальная инволюция вилочковой железы, которая представляет собой быстрое уменьшение ее массы и объема под влиянием различного рода стрессовых факторов. При этом прогрессивно снижается продукция тимических гормонов, усиливается эмиграция Т-лимфоцитов из тимуса, тогда как основная их масса подвергается апоптозу, что сопровождается снижением активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Акцидентальная трансформация вилочковой железы обратима, однако в случае неблагоприятного исхода подобное явление может привести к ее атрофии, и как следствие, развитию иммунодефицитных состояний.

Ведущая роль в развитии акцидентальной инволюции тимико-лимфатического аппарата принадлежит глюкокортикоидам. Их повышенное количество, синтезируемое надпочечниками в период стрессовой реакции, особенно при концентрациях, превышающих физиологическую норму, вызывает гибель клеток тимуса. Снижение количества лимфоидных клеток приводит к уменьшению объёма лимфоидной ткани и, следовательно, к снижению массы тимуса.

Необходимо добавить, что повышенное поступление глюкокортикоидов при стрессе приводит к изменению клеточного состава крови с развитием эозинопении и лимфоцитопении. В костном мозге под влиянием гормонов активизируются процессы эритропоэза, нейтропоэза и тромбоцитопоэза. Кроме того, избыточная продукция кортикоидных гормонов вызывает усиленную миграцию Т- и В- лимфоцитов из периферической крови в костный мозг и угнетение их функциональной активности. Поэтому частые острые или длительные хронические стрессы способствуют уменьшению иммунологической компетентности организма, возникновению иммунодефицитных состояний, инфекционных осложнений и появлению опухолей различной локализации.

Несмотря на достаточное количество научных работ, посвященных исследованию иммунной системы при воздействии на организм экстремальных факторов, морфофункциональное состояние иммунных органов и характер изменений, происходящих под влиянием различных видов стрессоров, остается недостаточно изученным [3, 4, 5].

### **Материалы и методы исследований**

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования являлось изучение влияния различных видов экспериментального хронического стресса на акцидентальную инволюцию тимуса лабораторных животных.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- исследовать влияние хронического стресса, вызванного действием экстремальных факторов, на массу тимуса экспериментальных животных;
- исследовать влияние разных видов хронического стресса на содержание лимфоцитов в периферической крови и тимусе.

Исследования выполняли на беспород-

ных белых мышах с массой 18 – 22 г. Работу с экспериментальными животными проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» утвержденными приказом МЗ СССР № 75 от 12. 08. 1977 г. [6].

Для исследования характера дисфункции иммунной и кроветворной систем используют экспериментальный стресс, который позволяет изучить механизмы влияния экстремальных ситуаций на иммунный ответ, а сравнительный анализ полученных результатов иммунологических исследований позволяет сделать заключение о наличии или отсутствии чувствительности указанных систем к различным чрезвычайным факторам.

В настоящей работе в качестве хронических стрессовых воздействий применяли многократные повторяющиеся нагрузки в виде плавания – тест Порсолта (ТП), иммобилизационный стресс (ИС) (ограничение движения), а также хроническое раздражение сетчатки глаза (РСГ) лабораторных животных [7, 8, 9].

В таблице представлена схема опыта по изучению влияния различных видов экспериментального хронического стресса на акцидентальную инволюцию тимуса лабораторных животных.

Как следует из схемы опыта, представленной в таблице, группы животных формировали с учетом вида экспериментального стресса и разнонаправленности характера применяемого воздействия.

Так, если классический метод Порсолта представляет собой комбинированный жесткий вид стресса, сочетающий физический и эмоциональный компоненты, то иммобилизационный стресс, направленный на непривычное ограничение в движениях животного, относят к физическому стрессу. Экспериментальное раздражение сетчатки глаза лабораторных мышей позволяет целенаправленно влиять на изменение суточного ритма животных.

Экспериментальный стресс ИС (группа 1) моделировали методом фиксации животных в положении на спине в течение 10 суток. Первый раз иммобилизацию лабораторных мышей проводили с 11<sup>00</sup> до 13<sup>00</sup> часов. После двух часов отдыха животных вновь подвергали жесткой фиксации и оставляли до 8<sup>00</sup> часов утра. В последующие сутки иммобилизацию повторяли в том же временном режиме.

Для воспроизведения экспериментального метода вынужденного плавания

Таблица. Схема опыта

| Группа животных                                                                                                 | Вид экспериментального стресса | Продолжительность воздействия, сутки | Количество животных в группе |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| 1                                                                                                               | ИС                             | 10                                   | 10                           |
| 2                                                                                                               | ТП                             | 5                                    | 12                           |
| 3                                                                                                               | РСГ                            | 21                                   | 15                           |
| 4                                                                                                               | Интактные животные             | -                                    | 30                           |
| Примечания: 1. ИС – иммобилизационный стресс.<br>2. ТП – тест Порсолта.<br>3. РСГ – раздражение сетчатки глаза. |                                |                                      |                              |

(группа 2) животных погружали в эксикатор диаметром 28 см, высотой 20 см. Температуру воды поддерживали в пределах  $(32 \pm 2)^\circ\text{C}$ . Максимальная мышечная нагрузка продолжалась до тех пор, пока животные не начинали тонуть, т.е. от 3 до 4 часов. Затем животных вынимали из емкости с водой и сушили потоками теплого воздуха электрического фена. Стрессирование животных продолжали в течение 5 суток.

Раздражение сетчатки глаза животных (группа 3) осуществляли постоянным ярким мерцанием лампы накаливания мощностью 220 Вт в затемненном боксе по типу «светло – темно» в течение 21 суток. Интервал между вспышками составлял 3,0 сек., а длительность светового сигнала – 1,5 сек.

В качестве контрольной (группа 4) использовали интактные животные, не подвергавшиеся стрессовым воздействиям.

При изучении постстрессовых изменений регистрировали массу тимуса, определяли содержание ядросодержащих клеток (ЯСК) на 1 мг органа, а также процентное содержание лимфоцитов в периферической крови [10].

#### Результаты и обсуждение

Изменение массы тимуса лабораторных животных в условиях экспериментального стресса приведено на рисунке 1.

Как видно из диаграммы, представленной на рисунке 1, усиленная нагрузка в виде плавания вызывает наиболее выраженное снижение массы тимуса. Значение дан-

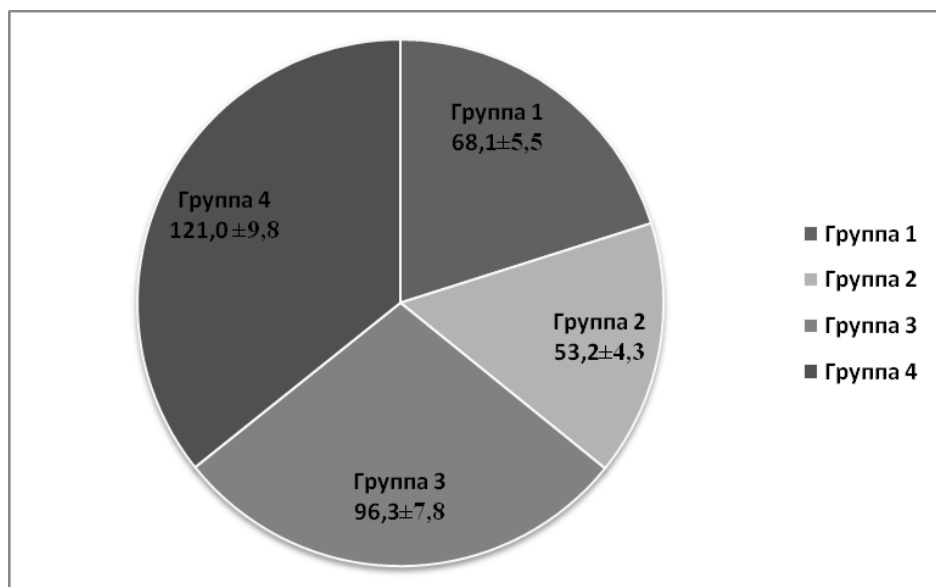


Рис.1. Масса тимуса лабораторных животных при различных видах экспериментального стресса, мг

ного показателя ниже такового у животных интактной группы на 56,0%. Группа мышей, подвергавшаяся иммобилизационному стрессу, характеризовалась снижением массы тимуса на 43,8%. Наименьшее снижение массы органа отмечено при РСГ (группа 3) и составило 20,5% по сравнению с интактной группой животных.

Уменьшение массы органа, возможно, происходит за счет выхода зрелых клеток

из органа в костный мозг либо в кровеносное русло. Для выявления причины снижения массы тимуса мы проводили подсчет ядросодержащих (созревающих) клеток в тимусе.

Изменение количества ЯСК на 1 мг органа лабораторных животных в условиях экспериментального стресса приведено на рисунке 2.

Как видно из диаграммы, представлен-

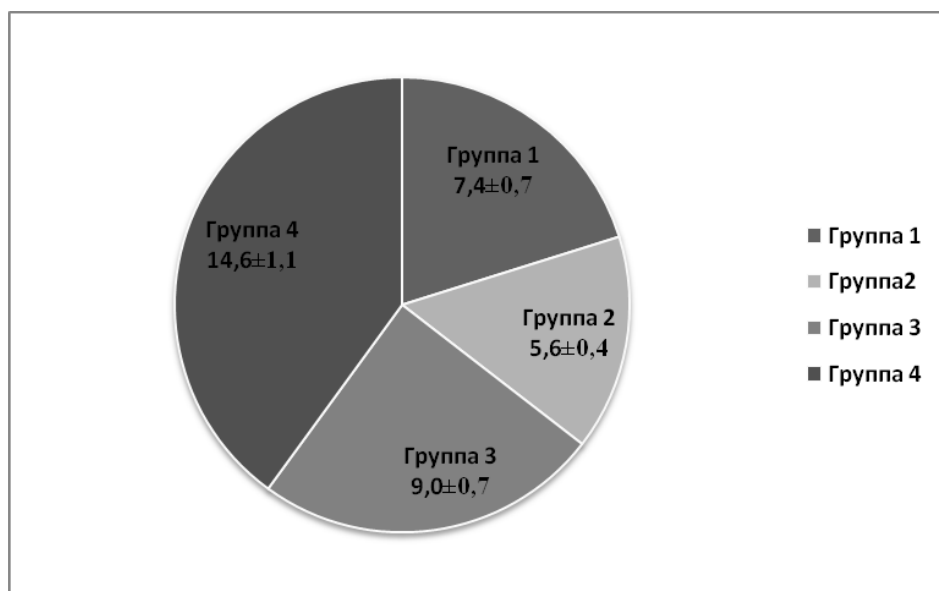


Рис. 2. Количество ядросодержащих клеток в тимусе лабораторных животных при различных видах экспериментального стресса,  $10^8$  кл·см<sup>-3</sup> на 1 мг органа

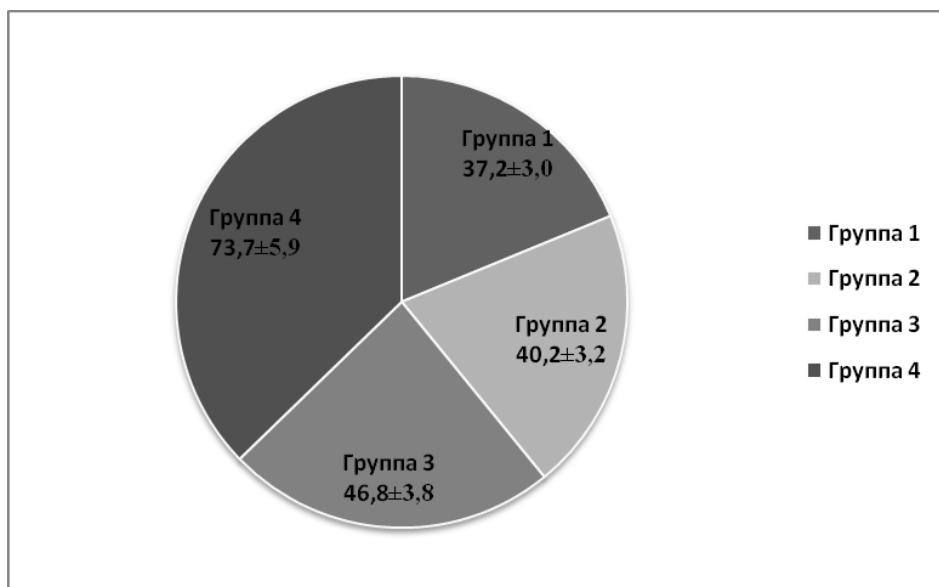


Рис. 3. Количество лимфоцитов в периферической крови лабораторных животных при различных видах экспериментального стресса, %

ной на рисунке 2, при воздействии различных стрессовых факторов резко интенсифицируются процессы миграции лимфоцитов из тимуса.

Установлено, что вид экспериментального воздействия на лабораторных животных в разной степени влияет на убыль ядросодержащих клеток в тимусе. Наименьшее количество ЯСК на 1 мг органа отмечено во второй группе животных, что проявляется снижением их количества более чем в 2,5 раза по отношению к таковому значению животных интактной группы. Иммобилизация животных приводит к снижению данного показателя почти в 2 раза, а раздражение сетчатки глаза – более чем в 1,5 раза.

Обращает на себя внимание и отчетливая корреляция между уровнем клеточного опустошения тимуса и величиной снижения массы органа стрессируемых животных.

Воздействие на организм лабораторных животных экстремальных факторов также сопровождается снижением числа лимфоцитов в периферической крови, о чем свидетельствуют результаты диаграммы, представленной на рисунке 3.

Как следует из данных, представленных на рисунке 3, усиленная нагрузка в виде плавания в течение 5 суток, ограничение движения в течение 10 суток и раздражение сетчатки глаза лабораторных животных в течение 21 суток вызывают значительное снижение количества лимфоцитов в крови до 37,2%, 40,2% и 46,8% соответственно. При этом наиболее значимые постстрессовые изменения лимфоцитарного профиля отмечены при иммобилизационном стрессе.

### Выводы и заключение

Результаты проведенных экспериментальных исследований по изучению влияния различных видов хронического экспериментального стресса на акцидентальную инволюцию тимуса позволяют сделать следующие выводы:

1. Классический метод экспериментального воздействия на животных в виде плавания вызывает наиболее выраженную дезорганизацию морфофункциональ-

ного состояния тимуса, которая проявляется максимальным снижением массы органа и его клеточным опустошением. Несмотря на самый непродолжительный период экспериментального воздействия (пять суток), клетки и органы иммунной системы демонстрируют высокую чувствительность к данному виду стресса.

2. Тест, основанный на ограничении движения животных в течение 10 суток, вызывает менее выраженные инволютивные изменения тимуса, но характеризуется максимальным снижением количества лимфоцитов в периферической крови.

3. Наиболее «ущадящим» стрессирующим фактором для лабораторных животных оказался световой стресс. Возникшие в результате этого вида стресса изменения обусловлены, возможно, продолжительностью экспериментального воздействия (21 сутки).

4. Отмечено, что величина снижения массы тимуса коррелируется с уровнем клеточного опустошения органа. Указанные показатели синхронизированы с убылью лимфоцитов из периферической крови.

Необходимо добавить, что акцидентальная инволюция тимуса, вызванная различными видами хронического экспериментального стресса, является защитной адаптивной реакцией организма на экстремальное воздействие внешних факторов.

Характерные постстрессовые изменения (снижение массы и клеточности тимуса, количества лимфоцитов в периферической крови) являются следствием иммуносупрессивного влияния стресса.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что при экспериментальном моделировании стрессовых факторов у лабораторных животных происходит изменение иммунологической реактивности организма. Характер и продолжительность различных видов стрессового воздействия оказывают влияние на организм экспериментальных животных, выражающееся в снижении массы тимуса, его клеточного опустошения, а также убыли лимфоидных клеток из периферической крови.

### Библиографический список:

1. Segerstrom S. Psychological stress and the human immune system / S. Segerstrom, G. Miller // *Psychological Bulletin*. – 2004. – P 130.
2. Семенков В.Ф. Стресс и старение человека / В.Ф. Семенков, В.И. Карандашов, Т.А. Михайлова // *Вестник Российской академии естественных наук*. – 2011. – №4. – С. 72-78.
3. Зимин Ю.И. Стресс: иммунологические аспекты / Ю.И. Зимин // *Итоги науки и техники*. – М.: ВИНИТИ. – 1983. – С. 41-62.



4. Bellinger D. Innervation of lymphoid organs and implications in development, aging, and autoimmunity / D. Bellinger, D. Lorton, S. Felten, D. Felten. // *Inti Immunopharm.* – 1992. – Vol.14. – P. 329-344.
5. Friedman E.M. A role for CRH and the sympathetic nervous system in stress-induced immunosuppression / E.M. Friedman, M.R. Irwin // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 396-418.
6. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных / – М.: МЗ РСФСР. – 1977. – С. 12.
7. Porsolt R.D. Depression: anew animal model sensitive to antidepressant treatment / R.D. Porsolt, M.L. Pichon, M. Jalfre // *Nature.* – 1977. – Vol. 266. – P. 730-732.
8. Каркищенко В.Н. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов / В.Н. Каркищенко, Г.Д. Капанадзе, С.Е. Деньгина, С.Н. Станкова // *Биомедицина.* – 2011. – №1. – С. 72-74.
9. Красичкова А.Г. Мыши / А.Г. Красичкова. Издательство ВЕЧЕ, 2008. – 220 с.
10. Практикум по иммунологии. Учебное пособие / ред. И.А. Кондратьева, А.А. Ярилин. – М.: Академия, 2004. – 272 с.

## References:

1. Vide supra.
2. Semenov V.F. Stress i starenie cheloveka [Stress and aging of person] / V.F. Semenov, V.I. Karandashov, T.A. Mihaylova // *Vestnik Rossiyskoy akademii estestvennykh nauk.* – 2011. – #4. – S. 72-78.
3. Zimin Yu.I. Stress: immunologicheskie aspekty [Stress: immunological aspects] / Yu.I. Zimin // *Itogi nauki i tekhniki.* – М.: VINITI. – 1983. – S. 41-62.
- 4 – 5. Vide supra.
6. Pravila provedeniya rabot s ispolzovaniem eksperimentalnykh zhivotnykh [Rules of work with use of experimental animals] / – М.: МЗ РСФСР. – 1977. – С. 12.
7. Vide supra.
8. Karkischenko V.N. Razrabotka metodiki otsenki fizicheskoy vyinoslivosti melkih laboratornykh zhivotnykh dlya izucheniya adaptogennoy aktivnosti nekotorykh lekarstvennykh preparatov [Development of methodology for the assessing of physical endurance of small laboratory animals for studying of adaptogenic activity of some drugs] / V.N. Karkischenko, G.D. Kapanadze, S.E. Dengina, S.N. Stankova // *Biomeditsina.* – 2011. – # 1. – S. 72-74.
9. Krasichkova A.G. Myishi [Mice] / A.G. Krasichkova. Izdatelstvo VEChE, 2008. – 220 s.
10. Praktikum po immunologii. Uchebnoe posobie [Workshop on immunology. Tutorial] / red. I.A. Kondrateva, A.A. Yarilin. – М.: Akademiya, 2004. – 272 s.

**Drozdova L.I., Tymina L.I., Samedova A.V.**

## INFLUENCE OF DIFFERENT TYPES OF CHRONIC STRESS ON THE PILOT ACCIDENTAL INVOLUTION OF THYMUS OF LABORATORY ANIMALS

**Key Words:** accidental involution of the thymus, peripheral blood, experimental stress, immobilization, Porsolt test, nucleated cells.

**Abstract:** The research is devoted to studying the impact of chronic stress on the pilot accidental involution of the thymus in laboratory animals. In experimental studies using an adequate models of chronic stress, which guarantees the development of the stress response. Immobilization stress was sent on an unusual restriction of animal movements. The classical method of Porsolt is a combined rigid kind of stress, combining physical and emotional components. Experimental stimulation of the retina laboratory mice allowed to purposefully influence the change in diurnal rhythm of the animals. It was found that the type of stressor affects the degree and quality of immunomodulation. The classic method of experimental exposure to animals in the form of navigation is most pronounced morphofunctional state disorganization of the thymus, which manifests maximum reduction in body weight and its cellular devastation. Despite the very short period of experimental impact (five days), cells and organs of the immune system exhibit high sensitivity to this type of stress. The test, based on the restriction of the movement of animals within 10 days causes less expressed involutive changes in the thymus, but characterized by a maximum reduction in the number of lymphocytes in the peripheral blood. The most «gentle» stressful factor for laboratory animals proved to be a light stress. Arisen as a result of this kind of change in stress due to possibly the duration of experimental impact (21 hours). It is noted that the magnitude of thymus mass decrease correlates with the cell body level emptying. These indicators are synchronized with the wastage the lymphocytes of the peripheral blood. Shown that the force and duration of the various kinds of stress affects the organism of animals, expressed in thymus weight reduction, loss of its parenchyma and loss of lymphoid cells from peripheral blood.

## Сведения об авторах:

**Дроздова Людмила Ивановна**, доктор вет. наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заведующая кафедрой анатомии и физиологии Уральского ГАУ; д.42, ул. Карла Либкнехта, Екатеринбург, Россия; тел.: 8(343)291-65-32; e-mail: drozdova43@mail.ru

**Тимина Лидия Ивановна**, соискатель, научный сотрудник филиала ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ; д.1, ул. Звездная, Екатеринбург, Россия; тел.: 8(343) 256-00-88; e-mail:

12345timus6789@gmail.com

**Самедова Анна Владимировна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник филиала ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ д.1, ул. Звездная, Екатеринбург, Россия; тел.: 8(343) 256-00-88; e-mail: sdv@skbkontur.ru

**Author affiliation:**

**Drozdova Lyudmila Ivanovna**, D. Sc in Veterinary Medicine, Professor, Honored scientist of Russia, Head of the Department of Anatomy and Physiology of the Ural state agrarian University; h. 42, Karla Libknekhta str., Yekaterinburg city, Russia; phone: 8(343) 291-65-32; e-mail: drozdova43@mail.ru

**Timina Lidiya Ivanovna**, Candidate for a degree, Researcher of the Branch of FSBI «48 Central research Institute» of the Ministry of Education of the Russian Federation; h. 1, Star str., Ekaterinburg city, Russia; phone: 8(343) 256-00-88; e-mail: 12345timus6789@gmail.com

**Samedova Anna Vladimirovna**, Ph. D. in Medicine, Senior Researcher of the Branch of FSBI «48 Central research Institute» of the Ministry of Education of the Russian Federation; h. 1, Star str., Ekaterinburg city, Russia; phone: 8(343) 256-00-88; e-mail: sdv@skbkontur.ru

УДК 619.0

**Кашкин В.А., Шекунова Е.В., Мужикян А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г.**

## **МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНДУЦИРОВАННОГО ХЛОРИДОМ ЖЕЛЕЗА АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА НА КРОЛИКАХ**

**Ключевые слова:** артериальный тромбоз, хлорид железа, кролики.

**Резюме:** Для оценки эффективности препаратов модель артериального тромбоза, вызванного аппликацией хлорида железа (III), широко используется на крысах и мышах, и гораздо реже на кроликах. Показано, что фактор свертывания крови Ха (Фактор Стюарта – Прауэра) кроликов имеет гораздо больше гомологии с фактором Ха человека, чем фактор Ха крыс. Учитывая, что фактор Ха является мишенью многих новых препаратов, в ряде случаев моделирование тромбоза на кроликах является наиболее актуальным для изучения их эффективности, чем использование других видов лабораторных животных. Целью данной работы была оценка целесообразности использования модели артериального тромбоза на кроликах, предложенной Couture L. (2013), с модификациями для изучения эффективности препаратов, обладающих антиагрегантной активностью, при субхроническом введении. Показано, что 10-минутная аппликация хлорида железа (III) в концентрации 20% на поверхность артерии кролика вела к формированию обтурирующих и крупных пристеночных тромбов, которые определялись при гистологическом исследовании спустя 7 дней после формирования патологии. Введение препарата Плавикс®, который обладает антиагрегантной активностью, приводило к формированию морфологических признаков, характерных для благоприятного исхода артериального тромбоза. Предложенный методический подход позволяет использовать различные курсы приема препаратов, не ограничиваясь однократным введением, что может быть ценно при изучении возможного влияния препаратов на процесс тромбообразования в динамике.

### **Введение**

Необходимым этапом для оценки эффективности препаратов-регуляторов функции гемостаза является изучение фармакологической активности *in vivo* с

использованием экспериментальных моделей повышенной адгезии и агрегации тромбоцитов. Основной задачей данного этапа доклинического изучения новых антиагрегантов *in vivo* является оценка их