

*А. В. Наумов, Д. Б. Никитюк, Л. И. Наумова,
Т. А. Шишкина, И. С. Давлатова*

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕЛЕЗЕНКИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Аннотация. Селезенка представлена двумя компартментами с разными клеточными элементами, отличающимися по иммунофенотипу, происхождению и функциям. Это предопределяет не только разную чувствительность и отличие в реактивности на внешние раздражающие факторы, но и зависящие от длительности и типа действующего раздражителя специфические изменения внутри компартмента как в норме, так и при патологии. Целью исследования стало сравнительное изучение морфометрических параметров структур селезенки на фоне изолированной гипоксической гипоксии и гипоксии, сочетанной с ингаляцией природного газа. Эксперимент проведен на 113 белых беспородных самцах крыс с использованием затравочных камер института им. Ф.Ф. Эрисмана с подачей контролируемого состава воздушно-газовой смеси. Началом эксперимента считалось снижение концентрации кислорода до 17,5 %. Животные помещались в условия обедненной кислородной смеси в течение пяти дней в неделю четыре часа в день до достижения концентрации кислорода 13,5 – 14 %. Эксперимент длился 120 суток, выведение животных осуществлялось кратностью раз в месяц – через 30, 60, 90 и 120 суток. Смешанная гипоксия моделировалась с использованием тех же затравочных камер, дополнительно к обедненной воздушной смеси

НАУМОВ Александр Валентинович – ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: naumov_histo@mail.ru

NAUMOV Alexander Valentinovich – assistant lecturer, Department of Histology and Embryology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia. 414000, Astrakhan, ul. Bakinskaya, 121. E-mail: naumov_histo@mail.ru

НИКИТЮК Дмитрий Борисович – доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор Федерально-го Исследовательского Центра питания, биотехнологии и безопасности пищи, nikitjuk@ion.ru

NIKITYUK Dmitry Borisovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, nikitjuk@ion.ru

НАУМОВА Любовь Ивановна – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: naumova_histo@mail.ru

NAUMOVA Lyubov Ivanovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology and Embryology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia. 414000, Astrakhan, ul. Bakinskaya, 121. E-mail: naumova_histo@mail.ru

ШИШКИНА Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: suntata@rambler.ru

SHISHKINA Tatyana Aleksandrovna – Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor, Department of Histology and Embryology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia. 414000, Astrakhan, ul. Bakinskaya, 121. E-mail: suntata@rambler.ru

ДАВЛАТОВА Ирина Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры гистологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 414000 г. Астрахань, ул. Бакинская, 122 – suntata@rambler.ru

DAVLATOVA Irina Sergeevna – Candidate of Medical Sciences, assistant lecturer, Department of Histology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 414000 Astrakhan, ul. Bakinskaya, 122 – suntata@rambler.ru

добавлялся через штуцер природный газ Астраханского месторождения в концентрации 3 мг/м³. Была выделена контрольная группа (n=13), которую помещали в камеру в аналогичном временном режиме, но с обычным составом воздуха. Для изготовления гистологических препаратов из брюшной полости извлекалась селезенка. Препараты окрашивались гематоксилином-эозином и по Ван-Гизон. Анализ и визуализацию препаратов проводили с использованием светового микроскопа ZeissAxioScopeA1 (Германия) и цифрового сканера микропрепаратов LeicaAperioCS2. Обнаружено, что к 120 суткам эксперимента в обеих экспериментальных группах происходят изменения со стороны капсулы – утолщение и разволокнение с явлениями отека, аналогичные изменения происходят со стороны трабекул – утолщение за счет явлений коллагенообразования и отека. Со стороны компартментов селезенки в группе животных с изолированной гипоксической гипоксией отмечается нарастание общего объема белой пульпы к концу 90 суток эксперимента, что связано с увеличением размера структурных компонентов белой пульпы. Но к 120 суткам происходит уменьшение объема белой пульпы по сравнению с предыдущим сроком и контролем. В группе животных со смешанной гипоксией сочетание факторов гипоксического и токсического воздействия природного газа вызвало изменения в распределении объемных долей структурных зон селезенки на более ранних сроках. Так, сокращение объема и плотности распределения клеточных элементов лимфоидных узелках происходит уже к 90 суткам эксперимента, при этом наблюдается исчезновение герминативных центров в ряде лимфоидных узелков, то есть срыв адаптивных возможностей наступает уже после 60 суток эксперимента.

Ключевые слова: селезенка, белая пульпа, красная пульпа, лимфоидные узелки, периартериальная зона, маргинальная зона, гипоксия, природный газ, эксперимент, морфометрия.

*A. V. Naumov, D. B. Nikityuk, L. I. Naumova,
T. A. Shishkina, I. S. Davlatova*

THE EFFECT OF CHRONIC HYPOXIA OF VARIOUS GENESIS ON THE MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE SPLEEN OF LABORATORY ANIMALS

Abstract. The spleen is represented by two compartments with different cellular elements differing in immunophenotype, origin, and functions. This determines not only the different sensitivity and difference in reactivity to external irritating factors, but also specific changes within the compartment, both normal and pathological, depending on the duration and type of the active stimulus. The aim of the research was a comparative study of the morphometric parameters of the spleen structures against the background of isolated hypoxic hypoxia and hypoxia combined with natural gas inhalation. The experiment was carried out on 113 white male mongrel rats using seed chambers of the Erisman Institute with the supply of a controlled composition of the air-gas mixture. The beginning of the experiment was considered to be a decrease in oxygen concentration to 17.5 %. The animals were placed in a depleted oxygen mixture for five days a week, four hours a day, until an oxygen concentration of 13.5 – 14 % was reached. The experiment lasted 120 days, the animals were removed once a month: after 30, 60, 90 and 120 days. Mixed hypoxia was modeled using the same seed chambers, in addition to the depleted air mixture, natural gas from the Astrakhan field was added through the nozzle at a concentration of 3 mg/m³. A control group (n=13) was isolated, which was placed in a chamber in a similar time mode, but with the usual composition of air. For the manufacture of histological preparations, the spleen was extracted from the abdominal cavity. The preparations were stained with hematoxylin-eosin and Van Gieson. The analysis and visualization of the preparations were carried out using a ZeissAxioScopeA1 light microscope (Germany) and a LeicaAperioCS2 digital scanner of micropreparations. It was found that by Day 120 of the experiment, in both experimental groups there were changes on the part of the capsule: thickening and loosening with the phenomena of edema; similar changes occur on the part of the trabeculae: thickening due to the phenomena of collagen formation and edema. On the part of the spleen compartments in the group of animals with isolated hypoxic hypoxia, there was an increase in the total volume of white pulp by the end of 90 days of the experiment, which is associated with an increase in the size of the structural components of the white pulp. However, by Day 120, there was a decrease in the volume of white pulp compared to the previous period and control. In the group of animals with mixed hypoxia, the combination of hypoxic and toxic effects of natural gas caused changes in the distribution of volume fractions of the structural zones of the spleen at earlier periods. Thus, a reduction in the

volume and density of the distribution of cellular elements in lymphoid nodules occurs already by Day 90 the experiment, while the disappearance of germinative centers in a number of lymphoid nodules is observed, that is, the breakdown of adaptive capabilities occurs after 60 days of the experiment.

Keywords: spleen, white pulp, red pulp, lymphoid nodules, periarterial zone, marginal zone, hypoxia, natural gas, experiment, morphometry.

Введение.

Анализ научных источников последних лет показывает, что в сложной многоуровневой и многокомпонентной ответной реакции организма на формирование гипоксического состояния одно из основных мест принадлежит иммунной системе [1 – 6]. Это связано с тем, что обеспечение внутреннего постоянства организма генетически детерминировано в структурных компонентах иммунной системы, которая сама находится под контролем нейрогуморальной регуляции [7 – 9]. Любая формирующаяся в организме патология приводит к повышенному запросу и определенному напряжению системы крови, связанному с увеличением потребления гемопоэтических предшественников, необходимых для возмещения убывающих элементов вдоль целевых клеточных линий [10]. Селезенка является важнейшим резервуаром иммунных клеток организма, а также основным источником миграции клеток моноцитарно-макрофагального ряда. Изменения в селезенке включают три аспекта: макроморфологические изменения со стороны основных компартментов селезенки, морфофункциональные изменения гемопоэтического компонента и функциональные изменения со стороны стромального компонента, проявляющиеся в продукции клетками селезенки воспалительных медиаторов и цитокинов. Таким образом, целью исследования стало сравнительное изучение морфометрических параметров структур селезенки на фоне изолированной гипоксической гипоксии и гипоксии, сочетанной с ингаляцией природного газа.

Материалы и методы.

Экспериментальное моделирование гипоксии различного генеза было проведено на 113 белых беспородных самцах крыс с использованием специальных затравочных камер производства института им. Ф.Ф. Эрисмана объемом 200 литров с контролируемым составом воздушно-газовой смеси (начально регистрируемая для эксперимента воздушная смесь содержала 17,5 % кислорода, что соответствует pO_2 -133,2 мм.рт.ст) [11]. Животные помещались в условия камеры, далее по мере потребления кислорода его содержание во вдыхаемом воздухе снижалось. Началом эксперимента считалось снижение концентрации кислорода до 17,5 % [12]. В качестве поглотителя выделяющегося углекислого газа использовали натронную известь. Все манипуляции в ходе проведения экспериментального исследования выполнялись в соответствии со стандартами и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267). Животные помещались в условия обедненной кислородной смеси четыре часа в день до достижения концентрации кислорода 13,5 – 14 % в течение пяти дней в неделю. Эксперимент длился четыре месяца, выведение животных осуществлялось кратностью раз в месяц – через 30, 60, 90 и 120 суток. Смешанная гипоксия моделировалась также с использованием затравочных камер, только животным дополнительно к обедненной воздушной смеси добавлялся через дополнительное вентиляционное отверстие природный газ Астраханского месторождения в концентрации 3 мг/м³. Также была выделена контрольная группа (n=13). Особей контрольной группы помещали в камеру в аналогичном временном режиме, но с обычным составом воздуха. Для изготовления гистологических препаратов, животных наркотизировали этиналом натрия в концентрации 40 г/кг веса. Из брюшной полости извлекалась селезенка, которая фиксировалась в 10 % растворе забуференного формалина. Препараты окрашивались гематоксилином-эозином и по Ван-Гизон. Анализ и визуализацию полученных стеклопрепаратов проводили с использованием светового микроскопа ZeissAxioScopeA1 (Германия) и цифрового сканера микропрепаратов LeicaAperioCS2 со специализированным программным обеспечением.

Результаты исследования.

Анализ препаратов селезенки, окрашенных гематоксилином и эозином, в контрольной группе животных показал характерную структуру паренхиматозного органа, покрытого плотной волокнистой капсулой с отдельными или лежащими группами гладкими миоцитами. В строме самого органа четко отграничены друг от друга два морфофункциональных компартмента с различной плотностью расположения клеточных элементов – белая и красная пульпа, соотношение которых относительно друг друга составило $26,39 \pm 1,02 \%$ и $73,61 \pm 0,86 \%$.

В белой пульпе во всех полях зрения выявляются участки В-зависимых зон – герминативный центр и мантийная зона; а также периартериальное лимфоидное влагалище – Т-зависимая зона. По периферии белой пульпы располагается маргинальная зона, переходящая в красную пульпу и отличающаяся плотностью заселения клеточных элементов.

Таблица 1 – Соотношение относительных объемов красной и белой пульпы в селезенке лабораторных животных в контроле и в группах с изолированной гипоксией и гипоксией смешанного генеза

Срок	Белая пульпа	Красная пульпа
Контроль (n=12)	$26,39 \pm 1,02$	$73,61 \pm 0,86$
Изолированная нормобарическая гипоксическая гипоксия		
30 суток (n=13)	$31,15 \pm 0,87^*$	$68,85 \pm 1,1^*$
60 суток (n=13)	$34,42 \pm 0,93^*$	$65,58 \pm 0,77^*$
90 суток (n=12)	$36,03 \pm 0,82^*$	$63,97 \pm 1,14^*$
120 суток (n=11)	$23,4 \pm 0,76$	$76,6 \pm 0,91$
Смешанная гипоксия с ингаляцией природного газа		
30 суток (n=14)	$33,21 \pm 1,43^*$	$66,79 \pm 2,15^*$
60 суток (n=13)	$37,4 \pm 1,62^*$	$62,6 \pm 1,82^*$
90 суток (n=13)	$25,3 \pm 1,27$	$74,2 \pm 1,78$
120 суток (n=12)	$19,68 \pm 1,37^*$	$80,32 \pm 1,41^*$

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Относительная площадь В-зависимой зоны составила около трети всей площади белой пульпы – $32,84 \pm 0,92 \%$, маргинальная зона – около $51,36 \pm 1,04 \%$, и оставшаяся часть пришла на Т-зависимую зону – около $15,8 \pm 0,82 \%$. При проведении морфометрии было обнаружено, что диаметр лимфоидного компартмента составил в среднем $460,27 \pm 27,4$ мкм (рис. 1), при этом диаметр лимфоидных узелков составил, в среднем, $151,33 \pm 14,6$ мкм, а диаметр лимфоидных влагалищ – $72,8 \pm 9,4$ мкм.

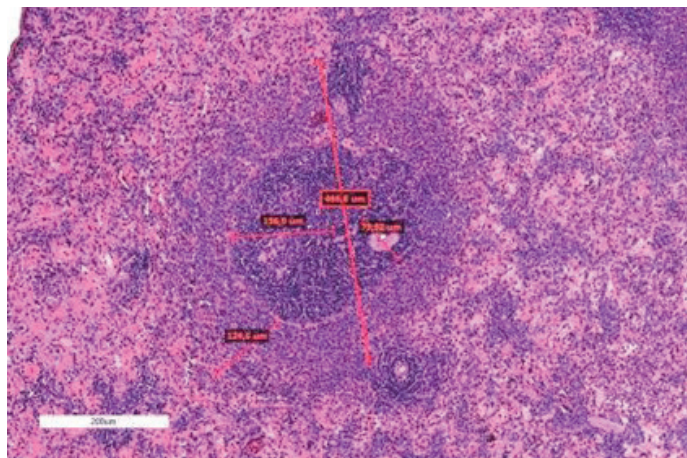


Рис. 1. Структурные компоненты белой пульпы в контрольной группе животных.

ЛУ – лимфоидный узелок, МЗ – маргинальная зона. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Толщина маргинальной зоны, окружающей узелки и лимфоидные влагалища, имела среднее значение $124,4 \pm 17,3$ мкм. В красной пульпе селезенки контрольной группы животных определяется значительное количество кровеносных сосудов с прямым ходом. В просвете сосудов выявляются изолированные или небольшими группами расположенные форменные элементы.

При изучении препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, в группе животных с хронической гипоксической нормобарической гипоксией было выявлено, что к концу срока эксперимента, к 120 суткам, происходит утолщение и разволокнение капсулы органа с явлениями отека. Со стороны уходящих в строму органа трабекул отмечаются подобные изменения – утолщение за счет явлений коллагенообразования и отека (рис. 2). В группе со смешанной гипоксией изменения со стороны капсулы и соединительнотканного остова проявляются уже с 60 суток эксперимента и прогрессивно нарастают на протяжении оставшихся сроков.

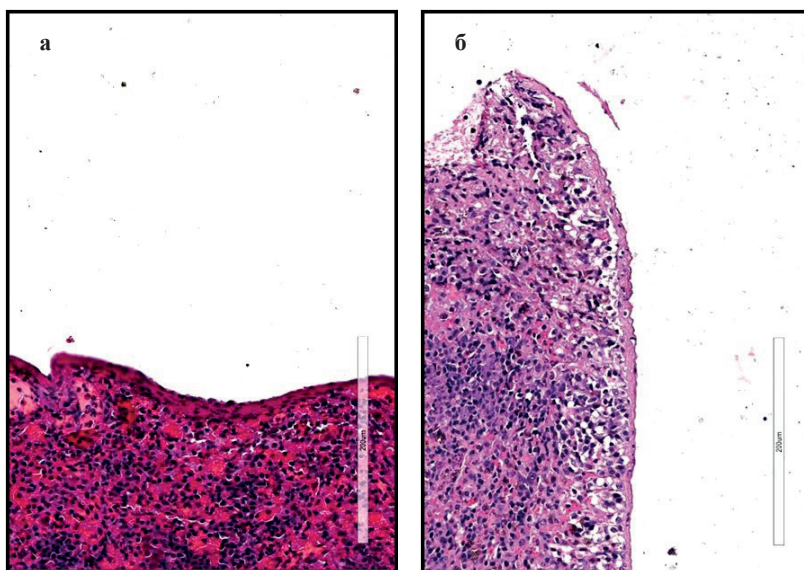


Рис. 2. Состояние капсулы и субкапсулярной области в контрольной группе (а) и через 120 суток хронической гипоксии в сочетании с действием природного газа (б).
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

При изучении соотношения основных структурных компонентов селезенки выявлено, что в группе животных с изолированной гипоксической гипоксией отмечается нарастание общего объема белой пульпы к концу третьего месяца эксперимента до $36,03 \pm 0,82$ %, то есть на 36,5 % ($p < 0,05$). Это связано с увеличением размера структурных компонентов белой пульпы. Однако к концу экспериментального воздействия происходит уменьшение объема белой пульпы по сравнению с предыдущим сроком и контролем до $23,4 \pm 0,76$ %, то есть на 11,3 % ($p < 0,05$). В белой пульпе основные изменения коснулись лимфоидных фолликулов: увеличение их относительного объема на 90 сутки эксперимента произошло до $52,7 \pm 1,07$ % ($p < 0,05$), то есть на 60,5 % относительно контроля ($p < 0,05$), причем анализ данных продемонстрировал ежемесячный прирост, в среднем, на 20 %. К 120 суткам резко происходит значительное уменьшение относительно предыдущего срока до $35,42 \pm 0,74$ % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2 – Относительная площадь (в %) структурных компонентов белой пульпы селезенки лабораторных животных контрольной группы и при изолированной хронической гипоксии

Срок эксперимента	В-зависимая зона	Т-зависимая зона	Маргинальная зона
Контроль	32,84 ± 0,92	15,8 ± 0,82	51,36 ± 1,04
30 суток	39,6 ± 1,2*	17,44 ± 1,08	42,96 ± 0,83*
60 суток	47,41 ± 0,95*	20,7 ± 0,74*	31,89 ± 0,7*
90 суток	52,7 ± 1,07*	22,32 ± 0,82*	24,98 ± 0,88*
120 суток	35,42 ± 0,74	48,63 ± 0,97*	15,95 ± 0,67*

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

В самом лимфоидном узелке изменилось соотношение зон в пользу увеличения относительного объема герминативных центров к 60 суткам, к 120 суткам уменьшение части из них и полного исчезновения другой половины. Также было отмечено уменьшение плотности расположения клеточных элементов во всей В-зависимой зоне. По мере увеличения срока эксперимента было отмечено постепенное увеличение объема периартериальной муфты в три раза относительно контрольных значений ($p < 0,05$), маргинальная зона уменьшилась в объеме в 3,2 раза ($p < 0,05$), при этом снизилось количество клеточных элементов в ней.

В группе животных со смешанной гипоксией сочетание факторов гипоксического и токсического воздействия природного газа вызвало изменения в распределении объемных долей структурных зон селезенки на более ранних сроках. Так, сокращение объема и плотности распределения клеточных элементов в В-зависимой зоне происходит уже к 90 суткам эксперимента, наблюдается исчезновение герминативных центров в ряде лимфоидных узелков. Соответственно, резкое нарастание объема Т-зависимой зоны в 2,2 раза ($p < 0,05$) также наблюдается после трех месяцев воздействия (табл. 3.).

Таблица 3 – Относительная площадь (в %) структурных компонентов белой пульпы селезенки лабораторных животных контрольной группы и группы, подвергшейся воздействию хронической смешанной гипоксии

Срок эксперимента	В-зависимая зона	Т-зависимая зона	Маргинальная зона
Контроль	32,84 ± 0,92	15,8 ± 0,82	51,36 ± 1,04
30 суток	40,62 ± 2,3*	15,2 ± 0,76	44,2 ± 2,7*
60 суток	49,71 ± 3,4*	14,39 ± 1,1	35,9 ± 1,74*
90 суток	35,37 ± 1,84	34,36 ± 1,49*	30,27 ± 1,9*
120 суток	29,6 ± 1,46	48,7 ± 1,82*	21,7 ± 1,44*

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

При анализе соотношения функциональных зон белой пульпы селезенки к 120 суткам моделирования хронической смешанной гипоксии выявлено, что произошло не только относительное, но и абсолютное уменьшение значения среднего диаметра лимфоидных узелков в среднем до $46,8 \pm 0,67$ мкм ($p < 0,05$), что более чем в три раза меньше контрольных значений (рис. 3). Диаметр периартериальных лимфоидных муфт составил в среднем $78,2 \pm 1,36$ мкм ($p < 0,05$). Маргинальная зона была трудноопределима, поскольку ее границы переходили в компоненты красной пульпы с одной стороны и другие компоненты белой пульпы с другой.

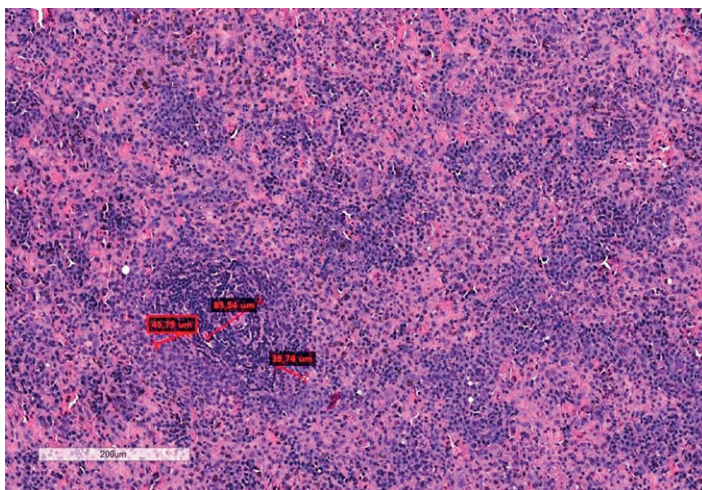


Рис. 3. Соотношение структурно-функциональных зон белой пульпы к 120 суткам в группе животных со смешанной хронической гипоксией. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Заключение.

Таким образом, по морфометрическому анализу соотношения относительных объемов красной и белой пульпы, а также анализу распределения структурно-функциональных зон белой пульпы можно сделать вывод, что хроническая изолированная нормобарическая гипоксия активирует резервные возможности организма, что проявляется и увеличением размеров, и плотностью распределения клеточного материала. Это все наблюдается до 90 суток, после чего наступает срыв адаптивных возможностей с уменьшением иммунологического потенциала организма. В группе животных со смешанной гипоксией срыв адаптивных возможностей наступает уже после 60 суток эксперимента, что, вероятно, связано с одновременным действием двух патологических факторов – гипоксии и компонентов природного газа.

Литература

1. Реджебова О.К. Влияние гипоксической гипоксии на иммунологическую реактивность и некоторые факторы неспецифической резистентности организма человека и животных / О.К. Реджебова // Физиол. журн. 1992. – Т.38. – № 5 – С. 98-111.
2. Борова, М.О. Иммунологические аспекты реакции организма на гипоксию в разные возрастные периоды / М.О. Борова // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2007. – № 1. – С.83-91.
3. Гридин, Л. А. Современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии / Л.А. Гридин // Медицина. – № 3. – 2016. – С.45-68.
4. Титова, О.Н. Роль гипоксийного сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии / О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020. – № 4(4). – С.207-213. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213.
5. Chen, Y., Gaber, T. (2021). Hypoxia/HIF Modulates Immune Responses / Y. Chen, T. Gaber // Biomedicines 2021. – № 9. – P.260. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030260>.
6. Kiani, A.A. Study on hypoxia-inducible factor and its roles in immune system / A.A. Kiani, H. Elyasi, S. Ghoreyshi, N. Nouri, A. Safarzadeh, A. Nafari // Immunol Med. – 2021/ – Vol.44 (4). – P.223-236. doi: 10.1080/25785826.2021.1910187.
7. Атякшин, Д.А. Состояние тучных клеток тощей кишки монгольских песчанок после космического полета / Д.А. Атякшин, Э.Г. Быков // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2014. – Т. 3. – № 3 (11). – С. 15-27.

8. Алексеева, Н.Т. Морфологическая характеристика тучных клеток при регенерации кожи / Н.Т. Алексеева, С.В. Ключкова, Д.Б. Никитюк // Оренбургский медицинский вестник. 2016. – № 3 (15). – С. 13-16.
9. Кварацхелия, А.Г. Морфологическая характеристика тимуса и селезенки при воздействии факторов различного происхождения / А.Г. Кварацхелия, С.В. Ключкова, Д.Б. Никитюк, Н.Т. Алексеева // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2016. – Т. 5. – № 3. – С.77-83.
10. Дыгай, А. М. Теория регуляции кроветворения / А. М. Дыгай, В. В. Жданов; Российская акад. мед. наук. – Москва : Изд-во РАМН, 2012. – 138с.
11. Николаева, А.Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте. Монография/ А.Г.Николаева. – Витебск: ВГМУ, 2015. – 150 с.
12. Малкова, Я. Г. Использование различных моделей гипоксии в экспериментальной фармакологии / Я. Г. Малкова, Г. П. Кальченко. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2010. – № 3 (14). – С. 318-319. – URL: <https://moluch.ru/archive/14/1302/> (дата обращения: 19.06.2022).

References

1. Redzhebova O.K. Vliyanie gipoksicheskoy gipoksii na immunologicheskuyu reaktivnost' i nekotorye faktory nespecificheskoy rezistentnosti organizma cheloveka i zhivotnyh / O.K. Redzhebova// Fiziol. zhurn. 1992. – Т.38. – № 5 – S. 98-111. [in Russ.]
2. Berova, M.O. Immunologicheskie aspekty reakcii organizma na gipoksiyu v raznye vozrastnye periody / M.O. Berova // Izvestiya vuzov. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. – 2007. – № 1. – S.83-91. [in Russ.]
3. Gridin, L. A. Sovremennye predstavleniya o fiziologicheskikh i lechebno-profilakticheskikh effektakh dejstviya gipoksii i giperkapnii / L.A. Gridin // Medicina. – № 3. – 2016. – S.45-68. [in Russ.]
4. Titova, O.N. Rol' gipoksiynogo signal'nogo puti v adaptacii kletok k gipoksii / O.N. Titova, N.A. Kuzubova, E.S. Lebedeva // RMZH. Medicinskoe obozrenie. 2020. – № 4(4). – S.207-213. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213. [in Russ.]
5. Chen, Y., Gaber, T. (2021). Hypoxia/HIF Modulates Immune Responses / Y. Chen, T. Gaber // Biomedicines 2021. – № 9. – R.260. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030260>.
6. Kiani, A.A. Study on hypoxia-inducible factor and its roles in immune system / A.A. Kiani, H. Elyasi, S. Ghoreyshi, N. Nouri, A. Safarzadeh, A. Nafari // Immunol Med. – 2021/ – Vol.44 (4). – P.223-236. doi: 10.1080/25785826.2021.1910187.
7. Atyakshin, D.A. Sostoyanie tuchnyh kletok toshchej kishki mongol'skih peschanok posle kosmicheskogo poleta / D.A. Atyakshin, E.G. Bykov // ZHurnal anatomii i gistopatologii. – 2014. – Т. 3. – № 3 (11). – С. 15-27. [in Russ.]
8. Alekseeva, N.T. Morfologicheskaya harakteristika tuchnyh kletok pri regeneracii kozhi / N.T. Alekseeva, S.V. Klochkova, D.B. Nikityuk // Orenburgskij medicinskij vestnik. 2016. – № 3 (15). – С. 13-16. [in Russ.]
9. Kvarackheliya, A.G. Morfologicheskaya harakteristika timusa i selezenki pri vozdejstvii faktorov razlichnogo proiskhozhdeniya / A.G. Kvarackheliya, S.V. Klochkova, D.B. Nikityuk, N.T. Alekseeva // ZHurnal anatomii i gistopatologii. – 2016. – Т. 5. – № 3. – С.77-83. [in Russ.]
10. Dygaj, A. M. Teoriya regulyacii krovetvoreniya / A. M. Dygaj, V. V. Zhdanov; Rossijskaya akad. med. nauk. – Moskva : Izd-vo RAMN, 2012. – 138s. [in Russ.]
11. Nikolaeva, A.G. Ispol'zovanie adaptacii k gipoksii v medicine i sporte. Monografiya/ A.G.Nikolaeva. – Vitebsk: VGMU, 2015. – 150 s. [in Russ.]
12. Malkova, YA. G. Ispol'zovanie razlichnyh modelej gipoksii v eksperimental'noj farmakologii / YA. G. Malkova, G. P. Kal'chenko. – Tekst: neposredstvennyj // Molodoy uchenyj. – 2010. – № 3 (14). – С. 318-319. – URL: <https://moluch.ru/archive/14/1302/> (data obrashcheniya: 19.06.2022). [in Russ.]