

ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТИМУСА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Гармаева Д.К., Белолобская Д.С., Федорова А.И., Аржакова Л.И., Афанасьева О.Г.

Северо-Восточный Федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия, e-mail: dari66@mail.ru

THE EFFECT OF THE COLD STRESS ON MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE THYMUS IN THE EXPERIMENT

Garmaeva DK, Belolyubskaya DS, Fyodorova AI, Arzhakova LI, Afanasieva OG

Ammosov Northeastern Federal University, Yakutsk, Russia; e-mail: dari66@mail.ru

Для цитирования:

Гармаева Д.К., Белолобская Д.С., Федорова А.И., Аржакова Л.И., Афанасьева О.Г. Влияние холодного стресса на морфофункциональные показатели тимуса в эксперименте// Морфологические ведомости.- 2019.- Том 27.- № 2.- С. 19-23. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.19\(27\).02.19-23](https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).02.19-23)

For the citation:

Garmaeva DK, Belolyubskaya DS, Fyodorova AI, Arzhakova LI, Afanasieva OG. The effect of the cold stress on morphological and functional parameters of the thymus in the experiment. *Morfologicheskie Vedomosti – Morphological Newsletter*. 2019 August 5;27(2):19-23. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.19\(27\).02.19-23](https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).02.19-23)

Резюме: Тимус является центральным органом иммуногенеза, от функционирования которого зависят защитные реакции организма. Различные стрессовые факторы могут оказывать действие на иммунные органы. К одним из таких факторов относится воздействие низких температур. Целью исследования было изучение влияния экспериментального холодного стресса на морфофункциональное состояние тимуса крыс в разные сутки с помощью морфометрического анализа. Холодовое воздействие производили путем помещения крыс в индивидуальных клетках в холодильную камеру при температуре $-10 \pm 20^\circ\text{C}$ по 1 часу в одно и то же время суток в течение 7, 14, 21 и 30 дней. При гистологическом исследовании препаратов тимуса, окрашенных гематоксилином и эозином, на 7-е сутки после воздействия холода площадь коркового вещества достоверно уменьшается по сравнению с контрольной группой, площадь мозгового вещества имеет тенденцию к увеличению. Анализ клеточного состава показал увеличение количества эпителиоретикулярных клеток в субкапсулярной зоне, незначительное снижение количества лимфоцитов. На 14-сутки воздействия, показатели площадей коркового и мозгового вещества, корково-мозговой индекс не отличаются от показателей интактного контроля. Морфометрический подсчет клеточных элементов показал увеличение показателей количества лимфоцитов, эпителиоретикулоцитов, макрофагов. Через 21 день эксперимента данные относительных площадей коркового и мозгового вещества демонстрирует значительное снижение показателя по сравнению со всеми первыми группами. Подсчет клеточных элементов в этот период показал выраженные изменения, отмечаемые во всех морфофункциональных зонах тимуса. В субкапсулярной зоне отмечается резкое снижение количества делящихся лимфоцитов. Количество эпителиоретикулярных клеток увеличено относительно нормы. Отмечается частое выявление апоптотных телец и тучных клеток. В мозговом веществе отмечается рост количества эпителиоретикулоцитов по сравнению с 7 и 14-ми сутками. На 30 сутки после воздействия показатели площадей коркового, мозгового вещества и корково-мозгового индекса остаются на том же уровне, что и на 21-е сутки. Наблюдается достоверное снижение эпителиоретикулярных клеток в субкапсулярной зоне, значительное снижение в корковом веществе и кортико-медулярной зоне по сравнению со всеми группами, и существенный рост их количества в мозговом веществе. Тельца Гассала характеризуются выраженными дегенеративными изменениями в эпителиоретикулоцитах с продуктами распада клеток. В субкапсулярной зоне сохраняется сниженное количество клеток с фигурами митоза. Установлено, что в результате холодного стресса на 7, 21 и 30-е сутки происходит перераспределение объема и клеточного состава, различных структурно-функциональных зон, свидетельствующие о снижении функциональной активности тимуса, усилении гибели лимфоцитов по типу апоптоза, снижении митотической активности и накоплении макрофагов. Морфофункциональные данные 14-х суток эксперимента указывают на развитие компенсаторно-приспособительных изменений в тимусе на холодное воздействие, проявляющихся в виде активации клеточного деления в корковом веществе и корково-медулярной зоне.

Ключевые слова: тимус, холодное воздействие, стресс, морфометрия

Summary: The thymus is the central organ of the immunogenesis, the functioning of which determines the protective reactions of the organism. Various stressors can influence the immune organs. One of these factors is exposure to low temperatures. The aim of this research was studying the effect of experimental cold stress on the morphological and functional state of rat thymus using morphometric analysis. The cold exposure was done by placing the rats in individual cages in a refrigeration chamber at a temperature of $-10 \pm 20^\circ\text{C}$ for 1 hour at the same time of day for 7, 14, 21, and 30 days. Histological examination of thymus preparations stained with hematoxylin and eosin; on the 7th day after exposure to cold, the area of the cortical substance is significantly reduced compared with the control group, while the area of the medulla tends to increase. Analysis of the cell composition showed an increase in the number of epithelia-reticular cells in the subcapsular zone and a slight decrease in the number of lymphocytes. On the 14th day of exposure, the areas of cortical and medulla and the cortical-cerebral index do not differ from the indicators of intact control. Morphometric counting of cellular elements showed an increase in the number of lymphocytes, epithelia-reticulocytes, and macrophages. After 21 days of the experiment, data on the relative areas of cortical and medulla shows a significant decrease in the rate compared with all the first groups. The counting of cellular elements during this period showed marked changes observed in all morphological and functional zones of the thymus. In the subcapsular zone, there is a sharp decrease in the number of dividing lymphocytes. The number of epithelia-reticular cells is increased relative to the norm. There is frequent detection of apoptotic bodies and fat cells. In the medulla, there is an increase in the number of epithelia-reticulocytes compared with the 7th and 14th day. On the 30th day after exposure, the areas of cortical, medulla, and cortical-cerebral index remained at the same level as on the 21st day. There is a significant decrease in epithelia-reticular cells in the subcapsular zone, a significant decrease in the cortical substance and the cortico-medullary zone compared with all groups, and a significant increase in their number in the medulla. Hassall's bodies are characterized by pronounced degenerative changes in epithelia-reticulocytes with cellular debris. In the subcapsular zone, a reduced number of cells with mitosis figures is maintained. It was established that as a result of cold stress on days 7, 21 and 30, there is a redistribution of volume and cellular composition, various structural and functional zones, indicating a decrease in the functional activity of the thymus, an increase in the death of lymphocytes by apoptosis, a decrease in mitotic activity, and accumulation of macrophages. Morphological and functional data of the 14th day of the experiment indicate the development

of compensatory-adaptive changes in the thymus on the cold effect, manifested in the form of activation of cell division in the cortical substance and the cortical-medullary zone.

Keywords: *the thymus, cold exposure, stress, morphometry*

Введение. Несмотря на успехи человечества в создании технических средств защиты от неблагоприятных факторов внешней среды, человек по-прежнему уязвим перед суровым могуществом Арктики. Для Якутии экстра-континентальный климат на фоне постоянно действующего охлаждающего экрана с поверхности земли является главным внешним фактором, отрицательно влияющим на здоровье северянина. Задачи сегодняшнего дня – найти способы сохранения здоровья работников Арктического региона современными средствами медико-биологической науки. Иммунная система представляет собой уникальный, природный защитный механизм. Благодаря слаженности работы всей функциональной системы иммунитета организм способен противостоять множеству факторов, оказывающих негативное влияние. Уникальность иммунной системы состоит в том, что в ней заложены такие регуляторные функции, которые позволяют при наличии каждого конкретного антигена, являющегося пусковым моментом, приводить огромную машину под названием иммунная система в действие и реагировать специфическим иммунным ответом в соответствии с его индивидуальными особенностями [1-2]. От состояния иммунной системы, ее адаптационных возможностей зависит адекватность реагирования организма на генетически чужеродные агенты и вероятность развития аллергических, инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний [3]. Вместе с тем, в экстремальных условиях защитные механизмы и адаптивная перестройка организма могут давать срыв – дезадаптацию, вызывая целый ряд патологических явлений [4-5]. К наиболее распространенным стрессовым факторам относится холод, который оказывает угнетающее действие на выраженность клеточного и гуморального иммунного ответа [6-10]. Вместе с тем, в морфологических изменениях в центральном органе иммуногенеза - тимусе при хроническом стрессе остается немало нерешенных вопросов, что определяет актуальность выбранного исследования.

Цель исследования – изучить влияние экспериментального холодового стресса на морфофункциональные показатели тимуса крыс в разные сутки с помощью морфометрического анализа.

Материалы и методы исследования. В работе использованы белые беспородные половозрелые крысы самцы массой тела 200-300 г (n=40). Животные были разделены на 5 групп по 8 крыс в каждой: 1-я – интактные животные, содержавшиеся в обычных условиях вивария, 2-5 группы – животные, подвергнутые воздействию холода. Холодовое воздействие на животных производили путем помещения их в индивидуальных клетках в холодильную камеру «Vestfrost» (Дания) при температуре $-10 \pm 20^\circ\text{C}$ по 1 часу в одно и то же время суток в течение 7, 14, 21 и 30 дней. Эксперимент проводился в условиях одного вивария, животные содержались в условиях *ad libitum*. Выведение животных из опыта проводили с помощью эфирного наркоза на 7, 14, 21 и 30 сутки. Протокол экспериментальной части исследования на этапах содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта, соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), приказе МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», Приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Все эксперименты проводили с соблюдением требований согласно Приложению № 4 «О порядке проведения эвтаназии животного» к Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к Приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977).

Материал фиксировали формалином, последующую заливку в парафин делали стандартным способом. Для морфологического исследования изготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином. Морфометрическое исследование проведено при помощи программы ImageJ в 25 полях зрения площадью 2500 мкм² на 5 срезах центральных частей долек тимуса с использованием масляной иммерсии при увеличении окуляра $\times 10$ и объектива $\times 100$. Подсчет абсолютного числа клеток в определенном числе полей зрения производили в субкапсулярной, центральной корковой, корково-медуллярной и центральной мозговой зонах тимуса. Относительные площади коркового и мозгового вещества определяли методом точечного подсчета. В связи с тем, что результаты исследования фактически выражались в показателях числа клеток в единице площади (полей зрения) препарата, имеющих по своей природе относительный характер, статистический анализ проводили путем попарного сравнения показателей в разных группах. Достоверность различий определялась по критерию Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. При гистологическом исследовании препаратов тимуса интактных животных выявлено типичное дольчатое строение, четко различимое корковое ($57,0 \pm 3,87$) и мозговое ($33,2 \pm 1,92$) вещество. Корково-мозговой индекс равен $1,7 \pm 0,12$. Площадь коркового вещества более темная за счет большей плотности расположения множества незрелых лимфоцитов и более обширная, чем площадь мозгового вещества. В субкапсулярной области располагаются изолирующие снаружи корковое вещество эпителиоретикулярные клетки, образующие плотный слой. Ядра этих клеток имеют уплощенную или треугольную форму. Субкапсулярная зона коркового вещества содержит лимфоциты более крупных размеров с округлыми ядрами, представляющими собой митотически активные лимфобласты. В более глубоких отделах коркового вещества отмечается постепенное преобладание преимущественно малых и средних лимфоцитов, реже встречаются фигуры митоза. Эпителиоретикулоциты располагаются поодиночке, имеют крупное ядро, овальной или угловатой формы и чаще всего с одним ядрышком. Цитоплазма бледная, плохо различимая из-за большого количества лимфоцитов. В области перехода коркового вещества в мозговое отмечается большое количество сосудов, клеточный состав включает разные по степени зрелости лимфоциты, стромальные клетки, макрофаги, плазмоциты. В мозговом веществе вследствие меньшего количества лимфоцитов эпителиоретикулярные клетки обнаруживаются лучше, имеют ядра неправильной формы с несколькими ядрышками. Среди лимфоцитов преобладают средние и крупные, более светло окрашенные, чаще встречаются зрелые клетки. Обнаруживаются также макрофаги, плазмоциты и тельца Гассала.

Тельца Гассала немногочисленные, образованные концентрически наслаивающимися эпителиоретикулоцитами с характерным строением. Результаты согласуются с данными других авторов [1, 11-12].

Известно, что холод относится к стрессовым факторам и оказывает влияние на различные системы организма, в частности, иммунную систему. Тимус и другие лимфоидные органы очень быстро реагируют на стрессорное повреждение [13]. Морфометрическое изучение тимусов экспериментальных животных, подвергнутых ежедневному воздействию холода, выявило достоверные изменения во всех исследуемых группах.

Таблица 1

Клеточный состав морфофункциональных зон тимуса крыс, подвергнутых экспериментальному воздействию (абсолютное число клеток в соответствующих полях зрения, $M \pm m$)

№№	Группа Клеточный состав	1	2	3	4	5
		Интактные	Время воздействия холода, сутки			
			7-е	14-е	21-е	30-е
1	Субкапсулярная зона коркового вещества					
1.1	лимфоциты	42,6±4,21	40,3±3,71	52,4±4,39 **	44,4±3,04	39,2±2,38 ***
1.2	фигуры митоза	1,56±0,21	1,16±0,15	1,32±0,11	0,72±0,11 * * * * *	0,48±0,11 * * * * *
1.3	эпителиоретикулоциты	1,32±0,08	1,86±0,10 *	2,04±0,16 *	2,24±0,22 *	1,44±0,21 * * * * *
1.4	макрофаги	0,56±0,16	0,53±0,10	1,04±0,17 * * *	0,64±0,08	0,44±0,08
2	Центральная зона коркового вещества					
2.1	лимфоциты	54,3±3,96	49,8±3,19	58,8±5,54	58,0±4,52	48,8±2,51
2.2	фигуры митоза	0,54±0,09	0,56±0,09	1,52±0,11 * * *	0,44±0,16 ***	0,40±0,14 ***
2.3	эпителиоретикулоциты	1,30±0,10	1,36±0,08	1,64±0,21	1,12±0,10	0,70±0,10 * * * * * * * * *
2.4	макрофаги	0,28±0,10	0,36±0,08	1,52±0,27 * * *	0,68±0,11 * * * * *	0,34±0,09 * * * * *
3	Кортико-медуллярная зона					
3.1.	лимфоциты	50,7±3,88	47,6±1,51	55,2±3,01	52,5±3,74	46,7±1,70 ***
3.2	фигуры митоза	0,44±0,08	0,40±0,14	1,24±0,24 * * *	0,37±0,13 ***	0,40±0,12 ***
3.3	эпителиоретикулоциты	1,14±0,13	1,16±0,16	1,53±0,21	1,06±0,10 ***	0,72±0,10 * * * * * * * * *
3.4	макрофаги	0,26±0,09	0,28±0,11	1,44±0,22 * * *	0,62±0,07 * * * * *	0,32±0,11 * * * * *
4	Центральная зона мозгового вещества					
4.1	лимфоциты	41,4±3,09	43,7±3,37	48,6±2,16	47,2±4,57	45,8±4,92
4.2	фигуры митоза	0,68±0,11	0,64±0,16	0,56±0,16	0,64±0,14	0,76±0,08
4.3	эпителиоретикулоциты	1,68±0,50	1,44±0,17	1,08±0,11	1,96±0,17 * * * * *	4,2±0,28 * * * * * * * * *
4.4	макрофаги	0,92±0,10	0,84±0,16	0,44±0,08 * * *	0,64±0,20	0,68±0,14

Примечание: различия статистически достоверны ($p < 0,05$): *- по сравнению с 1 группой; ** - со 2-й группой; *** - с 3-й группой; **** - с 4-й группой.

Во 2-й группе после недельного воздействия холода показатели относительных площадей коркового и мозгового вещества составляют $48,0 \pm 3,53$ и $37,4 \pm 2,41$ соответственно, корково-мозговой индекс достоверно снизился до $1,28 \pm 0,15$. Анализ клеточного состава показал незначительное снижение количества лимфоцитов преимущественно в области коркового вещества, однако достоверные отличия отмечались только в увеличении количества эпителиоретикулярных клеток в субкапсулярной зоне.

В 3-й группе, спустя две недели воздействия, показатели площадей коркового ($56,0 \pm 3,16$) и мозгового вещества ($36,4 \pm 4,04$), корково-мозговой индекс ($1,55 \pm 0,23$) не отличаются от показателей интактного контроля. Морфометрический подсчет клеточных элементов показал увеличение показателей количества лимфоцитов, достоверное в субкапсулярной зоне. Наблюдается дальнейший рост количества эпителиоретикулоцитов, а также макрофагов, число которых достоверно

изменилось во всех зонах тимуса. В центральной зоне коры и кортико-медуллярной зоне отмечается увеличение клеток с фигурами митоза, свидетельствующее об их активной пролиферации.

Спустя три недели эксперимента в 4-й группе данные относительных площадей коркового и мозгового вещества составили $40,2 \pm 4,76$ и $48,6 \pm 8,53$, корково-мозговой индекс ($0,85 \pm 0,24$) демонстрирует значительное снижение показателя по сравнению со всеми первыми группами (в 2 раза, в 1,5 раза и 1,8 раза соответственно). Подсчет клеточных элементов в этот период показал выраженные изменения, отмечаемые во всех морфофункциональных зонах тимуса. В субкапсулярной зоне отмечается резкое снижение количества делящихся лимфоцитов в 2,1 раза по сравнению с интактным контролем, в 1,6 раза по сравнению со 2-й группой и в 1,8 раза по сравнению с 3-й. Количество эпителиоретикулярных клеток также значительно увеличено относительно нормы. В центральной зоне коркового вещества и кортико-медуллярной зонах наибольшие изменения отмечаются по сравнению в 3-й группой и включают возвращение показателей делящихся клеток к цифрам близким к норме и менее выраженное повышение числа макрофагов. Отмечается частое выявление апоптотных телец и тучных клеток. В мозговом веществе отмечается рост количества эпителиоретикулоцитов по сравнению с 2-й и 3-й группами.

В 5-й группе после одномесячного срока воздействия показатели площадей коркового ($43,4 \pm 4,51$), мозгового вещества ($50,0 \pm 5,34$) и корково-мозгового индекса ($0,88 \pm 0,18$) остаются на том же уровне, что и в 4-й группе. По показателю корково-мозгового индекса наблюдается снижение в 1,9 раза, в 1,4 раза и 1,7 раза по сравнению с 1-3 группами. Данные анализа клеточного состава тимусов отражают наиболее выраженные изменения среди эпителиоретикулярных клеток. Наблюдается достоверное снижение их числа в субкапсулярной зоне по сравнению с 3-й и 4-й группами, значительное снижение в корковом веществе и кортико-медуллярной зоне по сравнению со всеми группами, и существенный рост их количества в мозговом веществе. Тельца Гассалья характеризуются выраженными дегенеративными изменениями в эпителиоретикулоцитах с продуктами распада клеток. В субкапсулярной зоне сохраняется сниженное количество клеток с фигурами митоза, тогда как в других зонах данные не отличаются от показателей контроля.

Сходные изменения в структурно-функциональных зонах тимуса крыс при экспериментальном охлаждении отмечены в работах других авторов на 10-12 сутки эксперимента [2, 14-19]. Также в экспериментах авторов [5, 11-12, 20-22] в которых изучалось влияние иных стрессовых факторов на тимус. По нашим данным, структурные преобразования в тимусе, в виде выраженной акцидентальной инволюции тимуса в стадии гипотрофии, основными проявлениями которой являются уменьшение массы и объема органа, уменьшение размеров коркового вещества, угнетение лимфопоэтической функции и усиление гибели лимфоцитов по типу апоптоза, приводящие в конечном итоге к снижению численности лимфоидной популяции в тимусе, выявлены при экспериментальном охлаждении после одномесячного срока.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о воздействии холодового фактора на состояние и функционирование тимуса. Морфофункциональные данные 14-х суток эксперимента показали, что показатели площадей коркового и мозгового вещества, корково-мозговой индекс не отличаются от показателей интактного контроля. Отмечается увеличение показателей количества лимфоцитов, достоверное в субкапсулярной зоне, рост количества эпителиоретикулоцитов, а также макрофагов. В центральной зоне коры и кортико-медуллярной зоне отмечается увеличение клеток с фигурами митоза, свидетельствующее об их активной пролиферации. Эти данные могут указывать на развитие компенсаторно-приспособительных изменений в тимусе на холодовое воздействие на 14-е сутки. На 21, 30 сутки объем коркового вещества в группе с экспериментальным холодовым воздействием был достоверно меньше, объем мозгового вещества больше по сравнению с интактной группой. Происходит перераспределение объема различных структурно-функциональных зон, свидетельствующие о снижении функциональной активности тимуса. Усиление гибели лимфоцитов по типу апоптоза, снижение митотической активности и накопление макрофагов. Таким образом, после незначительного угнетения функциональной активности тимуса на 7 сутки эксперимента, на 14 сутки холодового стресса в центральном органе иммуногенеза отмечается развитие компенсаторно-приспособительных изменений, в то время как, длительное стрессовое холодовое воздействие (30 суток) приводит к структурно-функциональным изменениям тимуса в виде развивающейся акцидентальной инволюции, которая проявляется в виде уменьшения размеров коркового вещества, угнетение лимфопоэтической функции и усиление апоптоза, приводящее к снижению численности лимфоидной популяции в тимусе.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Khaïtov RM. *Immunologiya: struktura i funktsii immunnogo sistema*. Moskva: Geotar-Media, 2014. - 280s.
2. Solodkova OA, Zenkina VG. *Kholodovoy stress i ego korrektsiya gidrolizatam kukumarii yaponskoy. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016;3(4):591-594.
3. Sepiashvili RI. *Funktsional'naya sistema immunnogo gomeostaza. Allergologiya i immunologiya*. 2015;16(1):91-100.
4. Kuz'menko LG, Kiseleva NM. *Timus i stress v klinike i eksperimente. Vestnik RUDN*. 2011;3:89-93.
5. Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasy DM, Foley GL, Rosol TJ, Sellers T. *Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact and assessment. J. Toxicologic Pathology*. 2013;41(4):560-614.
6. Shapovalenko NS, Dorovskikh VA, Korshunova NV, Shtarberg MA, Slastin SS, Nevmyvako EE. *Vliyanie kholodovogo stressa na intensivnost' perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnyuyu sistemu tkaney eksperimental'nykh zhivotnykh. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2011;39: 22-25.
7. Gol'derova AC, Zakharova FA, Alekseev SN. *Osobennosti nespetsificheskoy adaptivnoy reaktsii u bol'nykh s ostroy kholodovoy travmoy. Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009;1(25):7-9.
8. Ventskovskaya EA, Shilo AV, Babiychuk GA. *Izmenenie adaptatsionnykh sposobnostey krysa posle ritmicheskikh kholodovykh vozdeystviy. Vestnik biologii i meditsiny*. 2010;(2):38-42.

9. Nikolaev VM. *Izmeneniya prooksidantno-antioksidantnogo ravnovesiya v otvetnykh ekologo-biokhimicheskikh reaktsiyakh organizma zhivotnykh i cheloveka na deystvie kholoda: avtoref. diss.... kand. biol. nauk. Yakutsk, 2007.- 112s.*
10. Alyab'ev FV, *Zakonomernosti morfologicheskikh izmeneniy nadpochechnikov pri ostroy alkohol'noy intoksikatsii i obshchem pereokhlazhdenii organizma: avtoref. diss.... dokt. med. nauk. Novosibirsk, 2008.- 42s.*
11. Fedorova O.V. *Morfologicheskaya i immunogistokhimicheskaya kharakteristika timusa pri razlichnykh vidakh khronicheskogo stressa na rannikh etapakh postnatal'nogo ontogeneza: diss.... kand.med. nauk. Volgograd. 2005.- 148s.*
12. Fedorova N.P. *Morfologicheskije osnovy zashchitno-prisposobitel'nykh reaktsiy soedinitel'noy tkani kozhi i timusa pri povrezhdayushchikh i korriruyushchikh vozdeystviyakh: avtoref.diss.... kand. biol. nauk. Moskva. 2009.- 24s.*
13. Ivanova NK, Donshanova KS, Shantanova LN. *Morfofunktsional'nye izmeneniya timusa krya pri immobilizatsionnom stresse i ikh korreksiya fitosredstvom «Tanton». Byulleten' VSNTs SO RAMN. 2009;2(66):260-261.*
14. Matkina OV. *Patogeneticheskie izmeneniya v timuse i selezenke neinbrednykh belykh krya pri ostrom stresse. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2014;31(1):121-128.*
15. Chereshnev VA, Samodelkin EI, Kosareva PV, Sivakova LV, Shilov Yul, Fedyk OV, Khorinko VP. *Morfologicheskije izmeneniya v tsentral'nykh i perifericheskikh organakh immunogeneza pri modelirovanii toksicheskoy gemoliticheskoy anemii na fone ostrogo kholodovogo stressa. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2017;61(3):46-51.*
16. Kioukia-Fougia N, Antoniou K, Berkis S, Liapi C, Christofidis I, Papadopoulou-Daifoti Z. *The effects of stress exposure on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thymus, thyroid hormones and glucose levels. Prog.Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2002;26(5):823-30.*
17. Cichon M, Chadzinska M, Ksiazek A, Konarzewski M. *Delayed effect of cold stress on immune response in laboratory mice. Proc. Biol. Sci. 2002; 269(1499):1493–1497.*
18. Kukharenskiy NS, Novoselova AA. *Korreksiya khronicheskogo kholodovogo stressa u krya probioticheskimi preparatami. Vestnik KrasGAU. 2009;7:110-112.*
19. Gavrilov YuV., Korneva EA. *Vozdeystvie nervnoy i immunnoy sistem pri stresse. Meditsinskiy akademicheskii zhurnal. 2009;9(1):11-27.*
20. Breusenko DV. *Stroenie timusa krya pri vozdeystvii etanola i immunokorreksii: avtoref. diss.... kand. med. nauk. Sankt – Peterburg, 2012.- 20s.*
21. Dyusembaeva AT, Idrisov AA, Nurmukhambetova BN. *Morfologicheskaya kharakteristika timusa pri ekzotoksikoze. Khirurgiya, morfologiya, limfologiya. 2008;5(10):15-26.*
22. Kiseleva NM, Kuz'menko LG, Nkane Nkoza MM. *Stress i limfotsity. Pediatriya. 2012; 91(1):137-143.*

Авторская справка

Гармаева Дарима Кышектовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой, кафедра нормальной и патологической анатомии, оперативной хирургии с топографической анатомией и судебной медицины, Северо-Восточный Федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия; e-mail dari66@mail.ru

Белоловская Дария Степановна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра гистологии и микробиологии, Северо-Восточный Федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия; e-mail: b_d_st@mail.ru

Федорова Аида Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра нормальной и патологической анатомии, оперативной хирургии с топографической анатомией и судебной медицины, Северо-Восточный Федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия; e-mail fed.aida@rambler.ru

Аржакова Лена Игнатьевна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра гистологии и микробиологии, Северо-Восточный Федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия; e-mail lenaarzhakova@mail.ru

Афанасьева Оксана Гавриловна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра нормальной и патологической анатомии, оперативной хирургии с топографической анатомией и судебной медицины, Северо-Восточный Федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия; e-mail kafanatomiya@mail.ru