На правах рукописи

ТИМОФЕЕВА Наталья Юрьевна

ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ УРЕТАНА В УСЛОВИЯХ ПРИЕМА СЕЛЕНА

Специальность 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Чебоксары – 2024

Работа выполнена на кафедре нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Научный руководитель:	доктор медицинских наук, профессор **Стручко Глеб Юрьевич**
Официальные оппоненты:	**Цомартова Дибахан Асланбековна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анатомии и гистологии человека Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)
	Каплиева Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону)
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» сентября 2024 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.434.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» по адресу: г. Чебоксары, ул. Университетская, д. 38, учебный корпус №3, зал заседаний Ученого совета, кабинет 301.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова по адресу: 428034, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. Университетская, д. 38 и на сайте www. chuvsu.ru.

Автореферат диссертации разослан «11» июля 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.434.01
доктор биологических наук, доцент Наталья Николаевна Голубцова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Надпочечники – это элемент адаптационной системы организма, железа внутренней секреции, расположенная над почками и производящая гормоны, регулирующие важные функции нашего организма, такие как обмен веществ и реакцию на стресс (Wolff A.S.B. et al., 2023; Miyagishi H. et al., 2023; Белик И.А. и др., 2023). Гомеостаз надпочечников играет решающую роль в их правильном функционировании как в нестрессовых условиях, так и под влиянием различных видов стресса. Это взаимодействие осуществляется между всеми типами клеток, составляющими орган, включая паренхиматозные и интерстициальные клетки, в том числе адренокортикальные, хромаффинные, эндотелиальные, иммунные и т.д. (Tyczewska M. et al., 2023). Основной глюкокортикоидный гормон – кортизол – обеспечивает поддержание гомеостаза путем регуляции иммуногенеза, влияния чувствительности других гормонопродуцирующих структур к регулирующим факторам, а также контроля скорости клеточной пролиферации и апоптоза в различных тканях (Deuter. C.E. et al., 2023; Giudice A. et al., 2022).

Население мира в течение жизни подвергается влиянию огромного количества химических соединений, которые содержатся в воздухе, почве, воде, а также в продуктах питания, употребляемых человеком ежедневно (Морозов В.Н., 2023). К химическим стрессорам, способным привести к развитию опухолей легких, относится уретан. Он является эфиром карбаминовой кислоты, используется в химической промышленности в качестве растворителя для различных органических материалов, при производстве пестицидов и фунгицидов, органических химикатов, фармацевтических препаратов, получении аминосмол, при проведении исследований в биохимических лабораториях, содержится во многих ферментированных пищевых продуктах и алкогольных напитках и является компонентом табачного дыма (Sulukan A. et al., 2021; Balansky R. et al., 2021). Классифицирован Международным агентством по изучению рака как «вероятный канцероген для человека» – группа 2А. Будучи химическим стрессором, уретан может влиять на морфологию надпочечников.

Одним из микроэлементов, обладающим антиоксидантным, иммуномодулирующим, цитопротекторным, радиопротекторным, антимутагенным и антиканцерогенным действием, является селен (Abdalla M.A. et al., 2020; Тажигулова А.В. и др., 2022). Данный микроэлемент обеспечивает нормальную работу белков и ферментов, участвующих в деятельности репродуктивной, эндокринной, иммунной систем, метаболизме, клеточном гомеостазе и канцерогенезе. Ферменты, содержащие в своём составе селен, обладают антиканцерогенным эффектом за счёт подавления экспрессии онкогенов, ингибирования активности протеинкиназы С, торможения процессов ангиогенеза, повышения активности противоопухолевых клонов естественных киллеров, стимуляции продукции интерлейкинов-1 и 2 (Обухова О.А. и др., 2019; Raatan A.O. et al., 2022).

Микроэлемент селен играет важную роль в окислительно-восстановительной регуляции путем включения в селенопротеины в форме

незаменимой аминокислоты селеноцистеина, участвуя в патогенезе и лечении хронических воспалительных заболеваний (Xie B. et al., 2023). Селен является важным элементом, участвующим в иммунитете и удалении активных форм кислорода. Исследования показали, что дефицит селена снижает антиоксидантную способность, вызывает окислительный стресс в ткани надпочечников и приводит к воспалению (Kaixin Z. et al., 2021). Выявлено, что высокий уровень кортизола может указывать на дефицит селена (Полковниченко П.А. и др., 2020). Прием селена приводит к уменьшению действия стресса и повышает уровень адаптивных резервов организма. Селен является компонентом селен-зависимых пероксидаз, таких как тиоредоксинредуктаза и глутатионпероксидаза, и может косвенно способствовать снижению окислительного стресса, способствуя гормональному равновесию (Patani A. et al., 2023).

Серьезные изменения, происходящие во внешнем мире вследствие антропогенных воздействий, превращают условия обитания в стрессовую среду. Загрязнение экологии и плохое качество питания оказывают серьезное воздействие на эндокринную систему, которая, в свою очередь, обеспечивает функционирование периферических органов для поддержания гомеостаза (Devalloir Q. et al., 2023). Уретан и селен, являясь факторами внешней среды, также оказывают влияние на надпочечники. Задачи фундаментальных исследований в области клеточной биологии направлены на изучение проявлений и механизмов действия химических веществ на органы и системы. Решение этих проблем позволит не только снизить заболеваемость по ряду наиболее распространенных патологий, включая онкологические заболевания, но и может способствовать увеличению продолжительности жизни. Поэтому исследование морфологии надпочечников при введении уретана, приеме селена и сочетанном действии двух факторов, является актуальной проблемой.

Степень разработанности темы исследования. Не смотря на наличие некоторых данных по влиянию селена на надпочечники, морфология надпочечников крыс при введении уретана, сочетанном действии предварительного приема селена и последующего введения уретана в доступной нам литературе практически не рассматривается. Недостаточно изученными остаются ультрамикроскопические показатели надпочечников крыс при введении уретана, сочетанном действии уретана и селена, иммуногистохимические показатели, такие как число Ki-67^{+}-, p53^{+}-, CD2^{+}-, CD3^{+}-клеток и виментин-позитивных структур, особенности секреции надпочечниками кортизола при различных состояниях.

Цель работы – изучение особенностей перестройки цитоархитектоники надпочечников крыс (кортикоцитов и клеточного состава надпочечников) на действие уретана, селена и их сочетанного действия в динамике.

Основные **задачи исследования**:

1. Провести морфометрию коркового и мозгового вещества надпочечников у крыс после однократного внутрибрюшинного введения уретана, крыс после перорального введения селена с водой в течение месяца и крыс с сочетанным действием предварительного перорального введения селена

с водой в течение месяца и последующего однократного внутрибрюшинного введения уретана через 1, 2, 3 и 6 месяцев.

2. Оценить ультраструктурные изменения надпочечников крыс после однократного внутрибрюшинного введения уретана, перорального введения селена с водой и сочетанного действия двух факторов через 1, 2, 3 и 6 месяцев.

3. Дать иммуногистохимическую характеристику распределения Ki-67^{+}-, p53^{+}-, виментин$^{+}$-, CD2^{+}- и CD3^{+}-клеток надпочечников у крыс после однократной внутрибрюшинной инъекции уретана, крыс после перорального введения селена с водой и крыс с сочетанным действием двух факторов через 1, 2, 3 и 6 месяцев.

4. Изучить корреляционные связи между числом CD2^{+}- и CD3^{+}-клеток с количеством p53^{+}-, Ki-67^{+}-клеток и числом виментин-позитивных структур, как показателей апоптоза, пролиферации и фиброгенеза во всех исследуемых группах.

5. Исследовать секрецию кортизола и совокупный морфометрический показатель контрольных и экспериментальных животных во всех исследуемых группах через 1, 2, 3 и 6 месяцев.

Научная новизна работы.

1. Впервые изучены морфологические изменения в структуре надпочечников крыс при введении канцерогена уретана, приеме микроэлемента селена, обладающего антиканцерогенным действием, и сочетанном действии предварительного приема селена в течение месяца и последующего однократного введения уретана в динамике.

2. Нами впервые показано, что однократное введение уретана сопровождается снижением массы надпочечников крыс на всех сроках исследования, увеличением ширины пучковой зоны через 1 месяц с последующим ее уменьшением вследствие последовательных ультрамикроскопических изменений кортикоцитов, снижением числа Ki-67^{+}-клеток, увеличением числа виментин-позитивных структур, инфильтрацией органа преимущественно CD2^{+}-лимфоцитами.

3. Установлено, что прием селена приводит к увеличению числа Ki-67^{+}-клеток в надпочечниках крыс. Элиминация селена из организма вызывает снижение числа Ki-67^{+}-клеток и увеличение количества виментин-позитивных структур.

4. Впервые показано, что при сочетанном действии селена и уретана выявлено снижение массы надпочечников крыс к концу эксперимента, уменьшение числа Ki-67^{+}-клеток, менее выраженное увеличение числа виментин-позитивных структур, инфильтрация органа CD2^{+}- и CD3^{+}-лимфоцитами к 6 месяцу эксперимента.

5. В результате выполненной работы получены новые научные знания о механизмах влияния уретана на морфологию надпочечников крыс, механизмах протективного действия селена на надпочечники при введении уретана.

Теоретическая и практическая значимость работы. Обобщение и анализ экспериментального исследования позволили расширить и дополнить представление о морфофункциональном состоянии надпочечников крыс при

введении уретана, приеме селена и сочетанном действии двух факторов и доказать связь между введением уретана и изменениями в эндокринной системе, в частности, надпочечниках, а также выявить влияние селена на цитоархитектонику надпочечников крыс при введении уретана.

Работа носит экспериментально-теоретическое направление, полученные результаты имеют фундаментальное значение и могут быть полезны для целого ряда специалистов: эндокринологов, онкологов, гистологов и патофизиологов. Результаты внедрены в учебный процесс при проведении аудиторных занятий по дисциплине «Гистология, цитология, эмбриология» ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», дисциплине «Эндокринология» ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» и в практику АУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ ЧР, а также могут быть использованы для дальнейшего изучения процессов канцерогенеза, а, следовательно, и для разработки способов диагностики, профилактики и лечения в медицинских учреждениях онкологического профиля.

Методология и методы исследования. Изучение цитоархитектоники надпочечников крыс проведено с использованием гистологических, электронномикроскопических, иммуногистохимических, морфометрических, лабораторных, математических и статистических методов. В качестве объекта исследования были выбраны 140 крыс-самцов линии Wistar в возрасте от 2 до 9 месяцев с начальной массой 180-200 г. с однократным внутрибрюшинным введением уретана в дозе 1 г/кг массы тела, приемом селена в течение месяца в дозе 20 мкг/кг массы тела крысы в сутки или 4 мкг/крысу в среднем (суммарная доза составила 120 мкг на крысу), с сочетанным действием двух факторов: предварительным пероральным введением селена в дозе 20 мкг/кг массы тела в сутки в течение месяца и последующим однократным внутрибрюшинным введением уретана в дозе 1 г/кг массы тела в сутки, и интактные животные. Материал исследования – надпочечники и кровь крыс.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Введение уретана приводит к выраженным морфологическим изменениям надпочечников: увеличению активности пучковой зоны через 1 месяц с последующим снижением вследствие ультрамикроскопических изменений кортикоцитов, повышению числа виментин-позитивных структур со 2 месяца, инфильтрации органа преимущественно NK-лимфоцитами через 3 месяца, снижению числа Ki-67^{+}-клеток.

2. Предварительное пероральное введение селена при однократном внутрибрюшинном введении уретана выявляет защитное действие селена на надпочечники, которое выражается в сохранении числа липидных включений в кортикоцитах через 1 месяц, появлении лизосом через 3 месяца, снижении интенсивности реакции на виментин, инфильтрации органа CD2^{+}- и CD3^{+}-лимфоцитами через 6 месяцев.

Степень достоверности результатов определяется достаточным количеством исследованного материала (140 крыс), адекватными гистологическими, электронномикроскопическими, морфометрическими,

иммуногистохимическими, лабораторными, математическими и статистическими методами исследования.

Апробация результатов исследований. Результаты научной работы были представлены на Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 75-летию АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии (Чебоксары, 2021), Международной научно-практической конференции, посвященной 55-летию Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова (Чебоксары, 2022), конференции с международным участием, посвящённой 100-летию МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, 2022), Всероссийской научной конференции с международным участием ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, 2022), научно-практической конференции, посвященной 55-летию Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова и 45-летию Городской клинической больницы № 1 (Чебоксары, 2022), XXIX международной научно-практической конференции (Бангалор, 2022), Международной научно-практической конференции, приуроченной к 80-летию член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Д.В. Баженова (Тверь, 2022), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Д.С. Гордон (Чебоксары, 2022), Всероссийской научной конференции с международным участием «Однораловские морфологические чтения» (Воронеж, 2022), Международной научно-практической конференции «Болезни современной цивилизации: междисциплинарные исследования» (Самарканд, 2023), Всероссийском научном форуме с международным участием, посвященном 60-летию со дня образования Тюменского государственного медицинского университета (Тюмень, 2023), научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино (Душанбе, 2023), научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения член-корреспондента РАМН, профессора А.В. Завьялова (Курск, 2023), LXXXIV научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2023» (Санкт-Петербург, 2023).

Соответствие паспорту специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки):

– Изучение молекулярных, иммунологических, цитохимических и физиологических аспектов жизненного цикла клеток при экспериментальных (в том числе повреждающих) воздействиях. Изучение пролиферации клеток, старения и клеточной гибели (п. 13).

– Исследование адаптации клеток и тканей к действию различных факторов внешней среды (п. 14).

Реализация и внедрение результатов работы. Результаты диссертационного исследования применяются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет

им. И.Н. Ульянова», кафедре биохимии, клеточной биологии и микробиологии ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет» при чтении лекций и проведении лабораторных занятий со студентами I, II и IV курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» и «Педиатрия». Также результаты исследования внедрены в практическую деятельность АУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии.

Личный вклад автора. Выбор объекта исследования, набор материала проведены самим диссертантом. Лично диссертантом осуществлялось приготовление микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, описание результатов иммуногистохимических методов исследования, электроннограмм, статистическая обработка данных. Микроскопия препаратов, фотографирование, морфометрия также проводились автором самостоятельно. Написание глав диссертационного исследования, подготовка материалов диссертации к публикации осуществлялись автором лично.

Публикации. Основные положения диссертации отражены в 24 научных публикациях, 6 из которых напечатаны в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденные приказом Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы из 305 наименований, в том числе – 186 зарубежных авторов, включает в себя 199 страниц машинописного текста, 91 рисунок, включая микрофотографии и диаграммы, и 12 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** представлены актуальность данного исследования, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, научные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов научных исследований.

В **первой главе** проведен обзор литературы, который включает сведения о морфологическом строении надпочечников, о вспомогательном клеточном аппарате надпочечников, о морфофункциональном изменении надпочечников при введении адренокортикотропного гормона, электролитном дисбалансе и при стрессе, об уретане и его воздействии на организм и о биологических эффектах селена.

Вторая глава посвящена материалу и методам исследования. В качестве объекта исследования были использованы 140 крыс-самцов линии Wistar в возрасте от 2 до 9 месяцев. Крысы были разделены на 4 группы: I группа – контрольные, которые включают две подгруппы: интактные крысы (n=10) и крысы с однократным введением 0,9% раствора хлорида натрия (n=10). При этом стоит отметить, что с учетом сроков исследования достоверных различий между

двумя подгруппами контрольной группы крыс не было выявлено. II группа – крысы с однократным внутрибрюшинным введением уретана в дозе 1 г/кг массы тела крысы (n=40). III группа – крысы с приемом селена в дозе 20 мкг/кг массы тела крысы в сутки с питьем или 4 мкг/крысу в сутки в течение 1 месяца (суммарная доза селена 120 мкг/крысу) (n=40). IV группа – крысы с сочетанным действием двух факторов: предварительным приемом селена в дозе 20 мкг/кг массы тела крысы в сутки в течение 1 месяца с последующим однократным внутрибрюшинным введением уретана в дозе 1 г/кг массы тела крысы. Каждая группа была разделена на 4 подгруппы в зависимости от срока выведения из эксперимента: через 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца и через 6 месяцев. Для исключения возрастных изменений брали интактных крыс соответствующего возраста. Материалом исследования явились надпочечники и кровь. Проведение эксперимента одобрено Локальным этическим комитетом медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова» (протокол № 5 от 10.11.2023).

В работе использовали следующие методы исследования:

1. Измерение массы тела крыс с помощью весов порционных SW-02 (Южная Корея) и массы органов с помощью лабораторных электронных весов серии «Эва» Ска-120В (Россия).
2. Гистологические методы – окраска гематоксилином и эозином.
3. Электронная микроскопия: изучение ультратонких срезов надпочечников толщиной 60-80 нм для оценки ультраструктур клеток.
4. Иммуногистохимические методы: а) Ki-67 – ядерный антиген пролиферирующих клеток; б) p53 – транскрипционный фактор, регулирующий апоптоз; в) виментин – белок мезенхимального происхождения для оценки фиброгенеза, антиген зрелых мезенхимальных клеток, прежде всего фибробластов; г) CD2 – маркер естественных киллеров и Т-лимфоцитов; д) CD3 – маркер зрелых лимфоцитов. В паренхиме надпочечников подсчитывали число Ki-67^{+}-, p53^{+}-, виментин$^{+}$-, CD2^{+}- и CD3^{+}-клеток в 10-ти полях зрения при увеличении в 400 раз, затем их отображали в единицах в поле зрения.
5. Морфометрический метод с применением автоматизированного морфометрического комплекса, включающего микроскоп МИКРОМЕД 3 ЛЮМ, цифровую фотокамеру и персональный компьютер с программами «Микроанализ» (Россия).
6. Лабораторные методы: определение концентрации кортизола методом иммуноферментного анализа на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе ChemWell Combo (Россия).
7. Математический метод: вычисление совокупного морфометрического показателя, который позволяет устранить колебания отдельных параметров, дает анализ функциональной активности надпочечников и включает в себя контроль над секрецией, транспортом и биологическим эффектом гормонов; вычисление относительных показателей коркового и мозгового вещества.
8. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием лицензионного пакета программ STATISTICA 10. В каждой

подгруппе рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку (m). При значениях переменных, соответствующих требованиям нормальности распределения методом Шапиро – Уилка, сравнение проводили с использованием критерия Стьюдента, при несоответствии нормальному распределению – с помощью критерия Манна – Уитни. Взаимосвязи между изучаемыми параметрами оценивали с помощью непараметрического корреляционного анализа Спирмена (при $p<0,05$).

В **третьей главе** представлены результаты собственных исследований.

Изменения в надпочечниках крыс при введении уретана. При изолированном введении уретана наблюдается снижение массы надпочечников крыс на всех сроках исследования. Через 1 месяц увеличивается ширина пучковой зоны коркового вещества за счет увеличения размеров клеток и числа вакуолизированных клеток пучковой зоны (рисунок 1), через 2 месяца остается высокой относительная ширина пучковой зоны, через 3 месяца показатели снижаются до значений контрольных животных (рисунок 2), а через 6 месяцев повышается относительная ширина мозгового вещества и снижается ширина коркового вещества преимущественно за счет уменьшения размеров клеток сетчатой зоны.

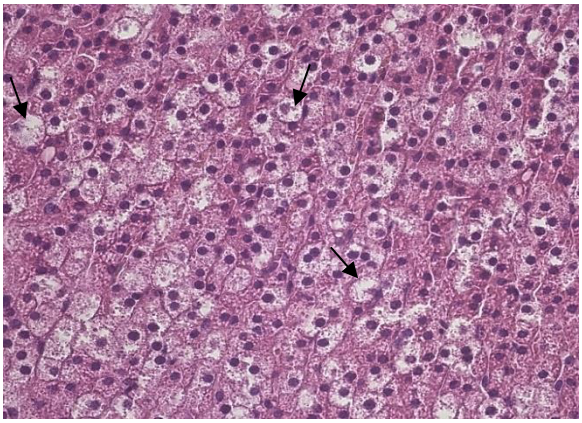

Рисунок 1 – Надпочечник крысы.
1 месяц после введения уретана.
Большое количество вакуолизированных кортикоцитов пучковой зоны (указаны стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином.
Увеличение 400

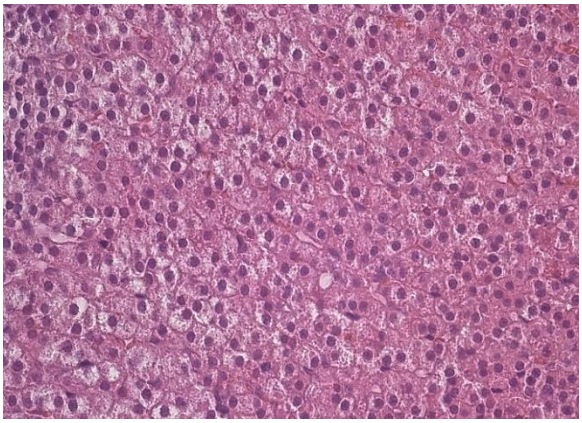

Рисунок 2 – Надпочечник крысы.
3 месяца после введения уретана.
Отсутствие вакуолизированных кортикоцитов.
Окраска гематоксилином и эозином.
Увеличение 400

При электронной микроскопии введение уретана через 1 месяц приводит к увеличению числа липидных капель низкой электронной плотности, появлению отечных митохондрий с везикулярным строением крист и просветлением матрикса (рисунок 3), через 2 месяца на фоне уменьшения числа липидных капель умеренной электронной плотности появляются лизосомы, через 3 месяца выявляются деструктивные вакуоли умеренной электронной плотности, увеличивается число лизосом (рисунок 4), через 6 месяцев встречаются мелкие клетки с незначительным числом деструктивных включений умеренной электронной плотности и митохондрий.

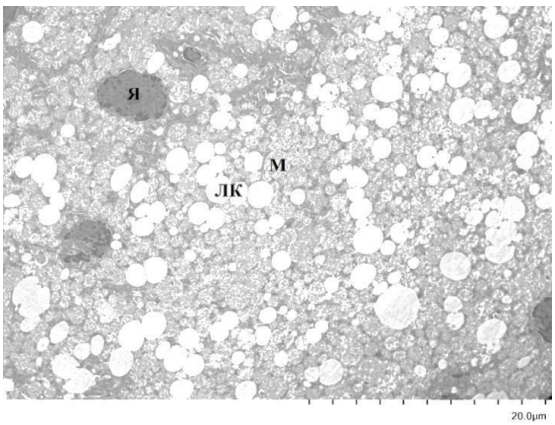

Рисунок 3 – Надпочечник крысы. 1 месяц после введения уретана. Кортикоциты пучковой зоны коры надпочечников. Я – ядро клетки, ЛК – липидные капли, М – митохондрии. Увеличение числа липидных капель низкой электронной плотности, появление отечных митохондрий. ЭМ. Увеличение 1000

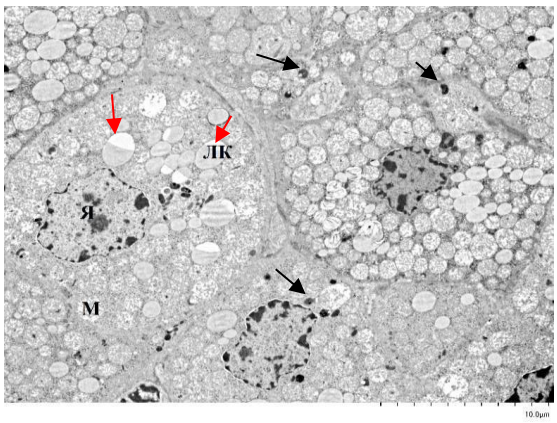

Рисунок 4 – Надпочечник крысы. 3 месяца после введения уретана. Кортикоциты пучковой зоны коры надпочечников. Я – ядро клетки, ЛК – липидные капли, М – митохондрии. Появление деструктивных вакуолей (указаны красной стрелкой), наличие лизосом (указаны черной стрелкой). ЭМ. Увеличение 2000

Иммуногистохимическое исследование выявляет уменьшение числа Ki-67^{+}-клеток практически на всех сроках исследования, увеличение количества виментин-позитивных структур со 2 месяца эксперимента, снижение активности p53^{+}-клеток через 3 месяца, инфильтрацию органа преимущественно CD2^{+}-клетками через 3 и 6 месяцев.

Корреляционный анализ в данной группе крыс выявил умеренную положительную корреляционную связь между числом CD3^{+}-клеток и виментин-положительных структур ($r = 0{,}6$, $p < 0{,}05$) через 1 месяц после введения уретана (рисунок 5), сильную положительную корреляционную связь между числом CD3^{+}-клеток и виментин-содержащих структур ($r = 0{,}97$, $p < 0{,}05$) через 2 месяца (рисунок 6), и умеренную положительную корреляционную связь между числом CD2^{+}-клеток и числом виментин-содержащих структур ($r = 0{,}47$, $p < 0{,}05$) через 6 месяцев после воздействия.

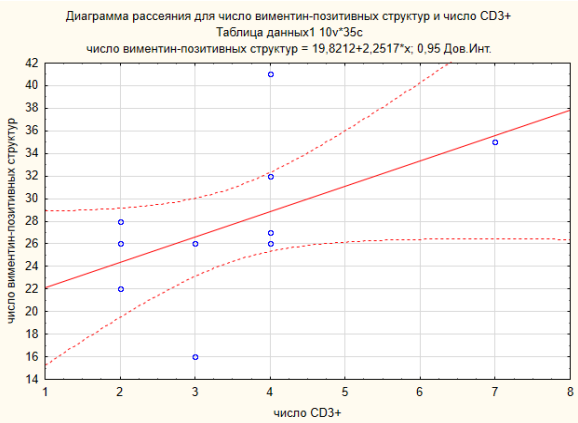

Рисунок 5 – Корреляционная связь между числом CD3^{+}-клеток и числом виментин-позитивных структур через 1 месяц после введения уретана ($r = 0{,}6$, $p < 0{,}05$)

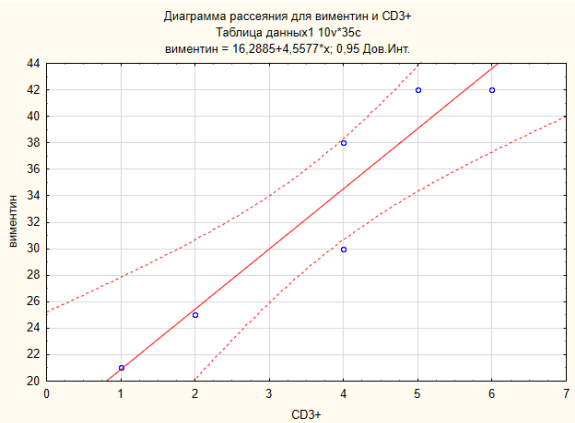

Рисунок 6 – Корреляционная связь между числом CD3^{+}-клеток и числом виментин-позитивных структур через 2 месяца после введения уретана ($r = 0{,}97$, $p < 0{,}05$)

Изолированное введение уретана сопровождается повышением концентрации кортизола в крови и совокупного морфометрического показателя в 1,57 раза и 1,63 раза соответственно через 1 месяц, затем уменьшением до уровня контрольных значений через 2 и 3 месяца и дальнейшим снижением в 5,2 и 6,5 раза соответственно через 6 месяцев (рисунок 7).

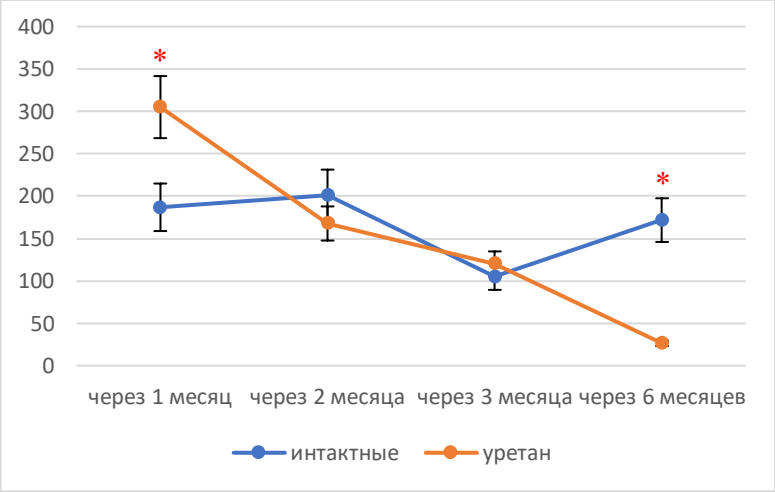

Рисунок 7 – Динамика совокупного морфометрического показателя у контрольных крыс и крыс после введения уретана.
M ± m – средняя арифметическая величина, стандартная ошибка.
* – сравнение показателей контрольных крыс и крыс после введения уретана, $p \leq 0,05$

Изменения в надпочечниках крыс при приеме селена. Введение селена в течение месяца крысам приводит к снижению относительной площади и ширины мозгового вещества за счет уменьшения размеров хромаффинных клеток и повышению относительной ширины коркового вещества за счет увеличения размеров кортикоцитов клубочковой зоны, разрозненности расположения клеток сетчатой зоны.

При ультрамикроскопическом исследовании прием селена сопровождается лишь уменьшением числа липидных капель в кортикоцитах.

Иммуногистохимическое исследование выявляет увеличение числа Ki-67^{+}-клеток, снижение количества виментин-позитивных структур через 1 месяц. Элиминация микроэлемента из организма приводит к снижению числа Ki-67^{+}-клеток и увеличению виментин$^{+}$-, CD2^{+}- и CD3^{+}-клеток через 2 месяца с последующим возвращением показателей к норме к концу эксперимента.

Корреляционный анализ в данной группе выявил сильную отрицательную корреляционную связь между числом CD2^{+}- и CD3^{+}-клеток (рисунок 8) и между числом CD2^{+}-клеток и числом виментин-позитивных структур ($r = -0,89$, $p < 0,05$ и $r = -0,9$, $p < 0,05$ соответственно) через 1 месяц после окончания приема селена, сильную положительную корреляционную связь между числом Ki-67^{+}- и CD3^{+}-клеток ($r = 0,75$, $p < 0,05$) через 2 месяца, сильную отрицательную корреляционную связь между числом Ki-67^{+}- и CD3^{+}-клеток (рисунок 9) и числом Ki-67^{+}- и числом виментин-позитивных структур ($r = -0,89$, $p < 0,05$ и $r = -0,86$, $p < 0,05$ соответственно) через 6 месяцев после воздействия.

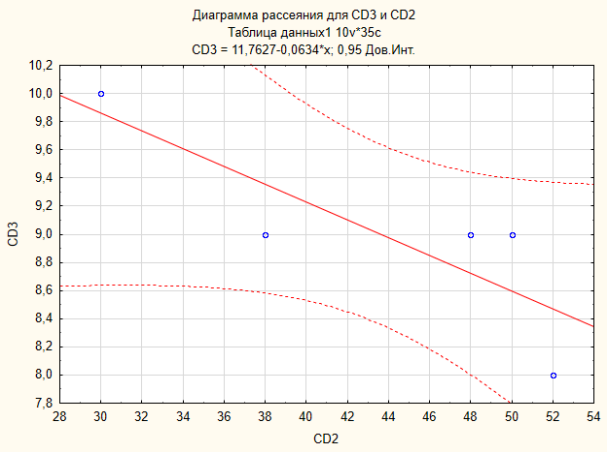

Рисунок 8 – Корреляционная связь между числом $CD2^+$- и $CD3^+$-клеток через 1 месяц после окончания приема селена (r = -0,89, p < 0,05)

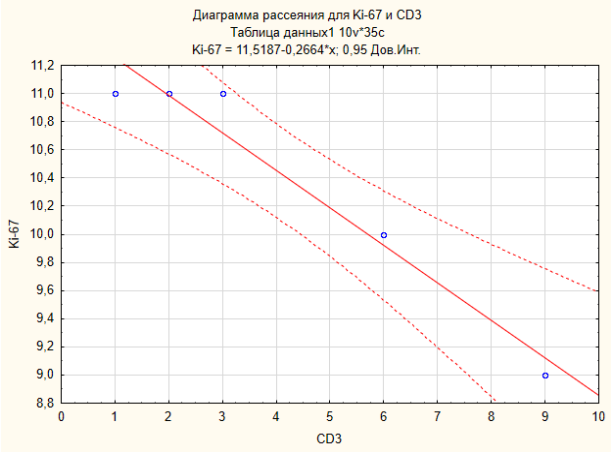

Рисунок 9 – Корреляционная связь между числом $CD3^+$- и $Ki\text{-}67^+$-клеток через 6 месяцев после окончания приема селена (r = -0,89, p < 0,05)

При приеме селена уровень кортизола достоверно не отличается от контрольных значений, однако, наблюдается уменьшение совокупного морфометрического показателя практически на всех сроках исследования.

Изменения в надпочечниках крыс при сочетанном действии предварительного приема селена и последующего введения уретана. Сочетанное действие характеризуется снижением массы надпочечников крыс лишь к 6 месяцу эксперимента, разрозненностью расположения клеток сетчатой зоны, уменьшением относительной ширины и площади мозгового вещества и увеличением ширины коркового вещества за счет клубочковой и пучковой зон через 1 месяц, через 2 и 3 месяца повышается относительная ширина сетчатой зоны, через 6 месяцев происходит увеличение относительной ширины мозгового вещества и снижение относительной ширины коркового вещества за счет сетчатой зоны.

Лизосомы появляются в кортикоцитах через 3 месяца эксперимента, через 6 месяцев встречаются клетки без липидных включений с разрушенными митохондриями на фоне клеток с большими липидными включениями умеренной электронной плотности.

Иммуногистохимическое исследование выявляет снижение активности реакции на виментин по сравнению с изолированным введением уретана в 1,5 раза практически на всех сроках исследования (рисунок 10) и инфильтрацию органа $CD2^+$- (рисунок 11) и $CD3^+$-клетками к 6 месяцам.

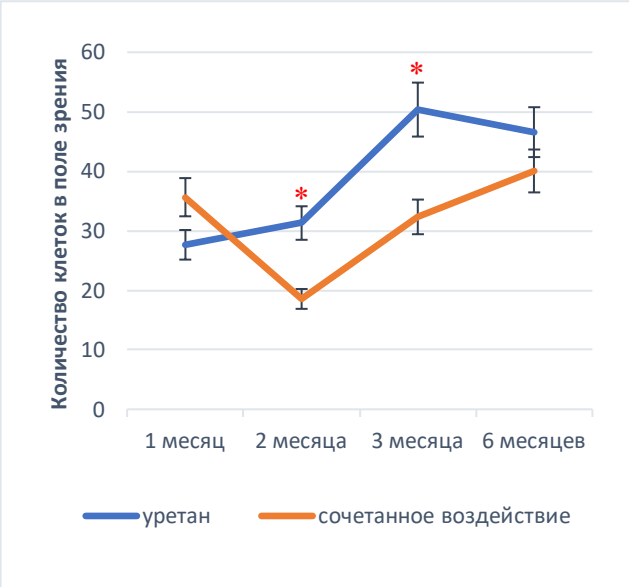

Рисунок 10 – Динамика показателей иммуногистохимической реакции на виментин при введении уретана и при сочетанном действии двух факторов

Рисунок 11 – Динамика показателей иммуногистохимической реакции на CD2 при введении уретана и при сочетанном действии двух факторов

* – сравнение показателей крыс после введения уретана и крыс после сочетанного действия, $p \leq 0{,}05$

Корреляционный анализ в данной группе выявил умеренную положительную корреляционную связь между числом Ki-67^{+}- и CD2^{+}-клеток ($r = 0{,}64$, $p < 0{,}05$) через 1 месяц после сочетанного действия, сильную положительную корреляционную связь между числом CD3^{+}- и числом виментин-позитивных структур ($r = 0{,}85$, $p < 0{,}05$) через 3 месяца и сильную положительную корреляционную связь между числом CD2^{+}- и p53^{+}-клеток ($r = 0{,}75$, $p < 0{,}05$) через 6 месяцев после воздействий.

При сочетанном действии двух факторов через 1, 2 и 3 месяца показатели кортизола и совокупного морфометрического показателя не отличаются от контрольных значений, через 6 месяцев снижены в 2,8 и 3,5 раза.

Заключение диссертационной работы содержит обсуждение полученных результатов и сравнение их с данными литературы.

Проведенное исследование установило, что введение уретана в нашем эксперименте вызывает снижение массы надпочечников крыс на всех сроках исследования, что указывает на развитие затяжной стресс-реакции (Логинов П.В. и др., 2015). Изолированное введение уретана приводит к морфологическим изменениям надпочечников крыс, соответствующим фазам адаптационного синдрома по Г. Селье: через 1 месяц развивается фаза тревоги, через 2 и 3 месяца – фаза резистентности, через 6 месяцев – фаза истощения.

Фаза тревоги сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с увеличением секреции кортизола и совокупного морфометрического показателя за счет повышения относительной ширины пучковой зоны коркового вещества надпочечников на фоне изменений размеров клеток и ядер данной зоны, количества липидных включений (Смирнова С.Н. и др., 2018), митохондрий в клетках, появления просветлений их матрикса,

уменьшением числа Ki-67^{+}-клеток и виментин-позитивных структур. Фаза адаптации характеризуется возвращением размеров пучковой зоны к показателям контрольных крыс, уменьшением числа липидных включений и появлением лизосом в кортикоцитах, снижением числа Ki-67^{+}-клеток и увеличением количества виментин-позитивных структур, инфильтрацией органа NK-лимфоцитами. Согласно данным литературы, выявление лимфоцитарной инфильтрации коркового вещества надпочечников, рассматривается как признак латентного адреналита или иммуноопосредованной атрофии надпочечников (Rose N. et al., 2014). Скорость синтеза стероидов регулируется скоростью транспорта холестерина в митохондрии, который осуществляется благодаря разрушению филаментов виментина (Abobaker H. et al., 2019).

Так как введенный нами внутрибрюшинно уретан сохраняет свое действие на организм, можно предположить, что к 6 месяцам эксперимента развивается фаза истощения организма. Нами установлено, что через 6 месяцев определяется снижение массы органа вследствие уменьшения ширины коркового вещества за счет уменьшения размеров клеток всех ее зон и хромаффинных клеток с резким падением уровня кортизола в крови, снижением совокупного морфометрического показателя, что характерно для развития фазы истощения. Результаты показали, что на данном сроке в надпочечниках происходит появление мелких клеток с разрушенными митохондриями и отсутствием включений, уменьшение числа Ki-67^{+}-клеток, увеличение количества виментин-положительных структур, инфильтрация органов преимущественно NK-клетками, снижение секреции кортизола, что характеризуется явлениями адреналита и определяет течение надпочечниковой недостаточности.

Прием селена влияет на цитоархитектонику надпочечников: повышается относительная ширина клубочковой зоны, снижается относительная ширина и площадь мозгового вещества, уменьшаются размеры клеток и ядер пучковой, сетчатой зон и хромаффинных клеток, снижается количество включений в кортикоцитах. При иммуногистохимическом исследовании определяется увеличение числа Ki-67^{+}-клеток и снижение количества виментин-позитивных структур в надпочечниках. Однако по мере элиминации микроэлемента из организма происходит снижение числа Ki-67^{+}-клеток и повышение числа виментин-позитивных структур в надпочечниках. Отмечается также повышение числа CD2^{+}- и CD3^{+}-клеток через 2 и 3 месяца и возвращение их количества к норме к 6 месяцу исследования.

Положительные иммуномодулирующее и антистрессорное воздействия селена выявлены и при сочетанном влиянии двух факторов. Сочетанное действие селена и уретана влияет на течение фазы тревоги: происходит уменьшение относительной ширины и площади мозгового вещества, увеличение относительной ширины коркового вещества; размеры клеток и ядер пучковой зоны и мозгового вещества становятся меньше, чем при изолированном введении уретана, происходит более позднее появление лизосом в кортикоцитах, снижается число Ki-67^{+}- и виментин-положительных клеток. В фазы резистентности и истощения происходят аналогичные изолированному введению уретана трансформации в надпочечниках, но меньшей выраженности,

изменения отсрочены, инфильтрация органа $CD2^+$- и $CD3^+$-лимфоцитами происходит лишь через 6 месяцев.

Если провести аналогию с фазами стресса по Г. Селье, то в данной экспериментальной группе отсутствует или сглажена фаза тревоги. Сохраняющийся одинаковый уровень кортизола не исключает протекание фазы резистентности, а резкое его снижение – указывает на развитие фазы истощения. Вероятнее всего, в первые 3 месяца в организме крысы проявлял свое действие селен, введенный до уретана. Именно он защищал организм от влияния уретана. Однако через 3 месяца содержание селена в организме снизилось, вследствие чего его защитный эффект начал ослабевать. Поэтому надпочечники через 6 месяцев отреагировали на это изменение, вследствие чего масса органа, относительная ширина коркового вещества, уровень кортизола в крови и совокупный морфометрический показатель уменьшились. Ультрамикроскопическое исследование доказывает связь структуры кортикоцитов с уровнем кортизола в крови, результаты указывают на роль лизосом в атрофии органа и нарушении секреции гормонов. Иммуногистохимическое исследование указывает на связь клеточного состава надпочечников с интенсивностью секреции кортизола.

Таким образом, однократное внутрибрюшинное введение уретана в дозе 1 г/кг массы тела изменяет цитоархитектонику надпочечников крыс: вызывает снижение массы надпочечников на всех сроках исследования, реакцию преимущественно пучковой зоны вследствие последовательных ультрамикроскопических изменений кортикоцитов, повышение числа виментин-позитивных структур, инфильтрацию органа преимущественно NK-лимфоцитами, снижение числа $Ki\text{-}67^+$-клеток. Предварительный прием селена в дозе 20 мкг/кг массы тела крысы в сутки при однократном внутрибрюшинном введении уретана в дозе 1 г/кг массы тела также влияет на цитоархитектонику надпочечников крыс, замедляя появление ультрамикроскопических изменений в кортикоцитах, влияя на ширину клубочковой и пучковой зон, число виментин$^+$-, $CD2^+$- и $CD3^+$-клеток. Корреляционные связи изменений числа $CD2^+$- и $CD3^+$-клеток с количеством $p53^+$-, $Ki\text{-}67^+$-клеток и числом виментин-позитивных структур, указывают на их участие в процессах пролиферации, апоптоза и фиброгенеза.

ВЫВОДЫ:

1. Установлено, что однократное внутрибрюшинное введение уретана привело к снижению массы надпочечников на всех сроках эксперимента и увеличению ширины пучковой зоны коркового вещества за счет повышения размеров и числа вакуолизированных кортикоцитов. Прием селена сопровождался снижением площади мозгового вещества и увеличением ширины коркового вещества за счет клубочковой зоны. Сочетанное действие двух факторов характеризовалось снижением массы органа только через 6 месяцев исследования, увеличением ширины коркового вещества за счет клубочковой и пучковой зон и снижением площади мозгового вещества через 1 месяц с

последующим изменением ширины сетчатой зоны и повышением площади мозгового вещества к 6 месяцам.

2. Определено, что на ультраструктурном уровне однократное внутрибрюшинное введение уретана привело к увеличению числа липидных капель, появлению отечных митохондрий с везикулярным строением крист и просветлением матрикса через 1 месяц, уменьшению числа липидных включений и появлению лизосом через 2 месяца, выявлению деструктивных вакуолей, увеличению числа лизосом через 3 месяца, появлению мелких клеток с незначительным числом деструктивных включений и митохондрий через 6 месяцев. Прием селена сопровождался лишь уменьшением числа липидных капель в кортикоцитах. При сочетанном действии двух факторов отсутствовало увеличение числа липидных включений через 1 месяц, наблюдалось появление лизосом в кортикоцитах через 3 месяца эксперимента, клеток без липидных включений с разрушенными митохондриями на фоне клеток с большими липидными включениями через 6 месяцев.

3. Выявлено, что однократное внутрибрюшинное введение уретана вызвало уменьшение числа Ki-67^{+}-клеток практически на всех сроках исследования, усиление иммунопозитивной реакции на виментин со 2 месяца эксперимента, снижение активности p53 через 3 месяца, инфильтрацию органа CD2^{+}-клетками через 3 месяца. Прием селена привел к увеличению числа Ki-67^{+}-клеток, снижению иммунопозитивной реакции на виментин через 1 месяц, снижению числа Ki-67^{+}-клеток и увеличению виментина, CD2^{+}- и CD3^{+}-клеток через 2 месяца с последующим возвращением показателей к норме к концу эксперимента. Сочетанное действие двух факторов привело к снижению интенсивности реакции на виментин в 1,5 раза практически на всех сроках исследования по сравнению с изолированным введением уретана и инфильтрации органа CD2^{+}- и CD3^{+}-клетками через 6 месяцев.

4. При проведении корреляционного анализа выявлена корреляционная связь между числом CD2^{+}- и CD3^{+}-клеток с количеством p53^{+}-, Ki-67^{+}-клеток и числом виментин-позитивных структур, что указывает на их участие в процессах пролиферации, апоптоза и фиброгенеза в надпочечниках.

5. Введение уретана привело к повышению кортизола в 1,57 и совокупного морфометрического показателя в 1,63 раза через 1 месяц, уменьшению до уровня контрольных значений через 2 и 3 месяца и снижению в 5,2 и 6,5 раза через 6 месяцев соответственно. Пероральное введение селена с водой в исследуемой дозе в течение 1 месяца не повлияло на уровень кортизола на всех сроках эксперимента, однако, привело к уменьшению СМП практически на всех сроках. Сочетанное действие двух факторов привело только к снижению показателей через 6 месяцев в 2,8 и 3,5 раза соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Научные разработки и положения диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», кафедре биохимии, клеточной биологии и микробиологии ФГБОУ ВО «Марийский

государственный университет» при чтении лекций и проведении лабораторных занятий со студентами I, II и IV курса специальности «Лечебное дело», «Педиатрия». Результаты настоящего исследования внедрены в рабочий процесс патологоанатомического отделения АУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ ЧР.

2. Полученные данные о том, что прием селена оказывает благотворное влияние на надпочечники в условиях введения уретана, необходимо учитывать в практической медицине. Данные о влиянии приема селена на цитоархитектонику надпочечников могут помочь в деятельности врача-терапевта и врача-онколога при разработке схем профилактического приема микроэлемента у лиц с наличием профессиональных вредностей, работников химической промышленности.

3. Данные об изменении клеточного состава надпочечников при введении канцерогена уретана можно трактовать как способность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы к ответной реакции на начальном периоде онкогенеза, включающей в себя изменения не только со стороны гормонопродуцирующих клеток, но и вспомогательного клеточного аппарата органа.

4. Прием селена до патологического воздействия можно использовать в дальнейших исследованиях как модель иммуномодулирующего и антистрессового фактора.

Основные положения диссертационного исследования отражены в следующих публикациях автора:

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

1. Тимофеева, Н. Ю. Методы экспериментального моделирования метастазирования / Н.Ю. Тимофеева, Н.В. Бубнова, Г.Ю. Стручко [и др.] // Биомедицина. – 2021. – Т. 17. – №4. – С. 44–49. (0,375 п.л. / 0,18 п.л.).

2. Тимофеева, Н. Ю. Методы визуализации тучных клеток (обзор литературы) / Н.Ю. Тимофеева, Н.В. Бубнова, И.С. Стоменская [и др.] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 160–170. (0,68 п.л. / 0,34 п.л.).

3. Тимофеева, Н. Ю. Роль тучных клеток в канцерогенезе (обзор литературы) / Н.Ю. Тимофеева, Н.В. Бубнова, Е.С Самакина [и др.] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 147–159. (0,81 п.л. / 0,4 п.л.).

4. Тимофеева, Н. Ю. Морфофункциональное состояние надпочечников крыс при введении уретана и селена / Н.Ю. Тимофеева, Л.М. Меркулова, Г.Ю. Стручко [и др.] // Биомедицина. – 2023. – Т. 19. – №1. – С. 85–94. (0,62 п.л. / 0,31 п.л.).

5. Тимофеева, Н. Ю. Влияние селена на морфологию надпочечников крыс-самцов / Н.Ю. Тимофеева // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 73–84. (0,75 п.л.).

6. Бубнова, Н. В. Биологическая роль селена (обзор литературы) / Н.В. Бубнова, Н.Ю. Тимофеева, О.Ю. Кострова [и др.] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 2. – С. 114–123. (0,62 п.л. / 0,1 п.л.).

Публикации в других изданиях

7. Тимофеева, Н. Ю. Изменения показателей периферической крови при канцерогенезе / Н.Ю. Тимофеева, О.Ю. Кострова, М.Н. Михайлова [и др.] // Современное состояние диагностики и лечения злокачественных новообразований: сборник материалов Межрегион. науч.-практ. конф., посвященной 75-летию АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2021. – С. 105–112. (0,5 п.л. / 0,25 п.л.).

8. Тимофеева, Н. Ю. Проблемы метастазирования (обзор литературы) / Н.Ю. Тимофеева, Н.В. Бубнова, Г.Ю. Стручко [и др.] // MD-Onco. – 2021. – №1(1). – С.93–99. (0,43 п.л. / 0,2 п.л.).

9. Тимофеева, Н. Ю. Влияние селена на показатели периферической крови крыс / Н.Ю. Тимофеева, Г.Ю. Стручко, О.Ю. Кострова [и др.] // Медицинская наука и практика: междисциплинарный диалог: сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф., посв. 55-летию Чуваш. гос. ун-та им. И.Н. Ульянова (Чебоксары, 8–9 апреля 2022 г.). – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2022. – С. 70-73. (0,25 п.л. / 0,1 п.л.).

10. Тимофеева, Н. Ю. Роль надпочечников в метастазировании опухолей (обзор литературы) / Н.Ю. Тимофеева, Н.В. Бубнова, Л.М. Меркулова [и др.] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 2. – С. 50–60. (0,68 п.л. / 0,34 п.л.).

11. Тимофеева, Н. Ю. Тучноклеточная популяция селезенки, печени и надпочечников при экспериментальном канцерогенезе / Н.Ю. Тимофеева, О.Ю. Кострова, Г.Ю. Стручко [и др.] // Материалы XXIX международной научно-практической конференции «Наука в современном информационном обществе». – Бангалор : НИЦ «Академический», 2022. – С. 16–19. (0,25 п.л. / 0,1 п.л.).

12. Тимофеева, Н. Ю. Реакция тучных клеток надпочечников при экспериментальном канцерогенезе / Н.Ю. Тимофеева, О.Ю. Кострова, И.С. Стоменская [и др.] // Совершенствование медицинской помощи: современные технологии лечения и реабилитации в практике врачей различных специальностей. Материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова и 45-летию Городской клинической больницы №1. – Чебоксары : Изд-во Чуваш. ун-та, 2022. – С. 219–223. (0,31 п.л. / 0,15 п.л.).

13. Тимофеева, Н. Ю. Реакция тучных клеток тимуса, селезенки, печени и надпочечников при введении селена / Н.Ю. Тимофеева, Н.В. Бубнова, Е.С. Самакина, М.А. Прокопьева // Фундаментальная и прикладная наука: состояние и тенденции развития: сборник статей XXIV Международной научно-практической конференции. – Петрозаводск : МЦНП «Новая наука», 2022. – С. 108–112. (0,31 п.л. / 0,1 п.л.).

14. Тимофеева, Н. Ю. Тучные клетки надпочечников при экспериментальном канцерогенезе в условиях введения селена и галавита / Н.Ю.

Тимофеева, Г.Ю. Стручко, О.Ю. Кострова [и др.] // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической морфологии: материалы Международной научно-практической конференции, приуроченной к 80-летию член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Д.В. Баженова. – Тверь : Ред.-изд. Центр Твер. гос. мед. ун-та, 2022 г. – С. 493–498. (0,37 п.л. / 0,15 п.л.).

15. Тимофеева, Н. Ю. Реакция кортизола при экспериментальном канцерогенезе и введении селена / Н.Ю. Тимофеева, О. Ю. Кострова, И.С. Стоменская [и др.] // Медицинская физика, физиология и смежные дисциплины в академической и вузовской науке: сборник тезисов конференции с международным участием, посвященной 100-летию МГМСУ им. А.И. Евдокимова. – Москва : Издательство МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 2022. – С. 476–479. (0,25 п.л. / 0,1 п.л.).

16. Тимофеева, Н. Ю. Периферическая кровь крыс при введении канцерогена в условиях приема селена / Н.Ю. Тимофеева, Л.М. Меркулова, Г.Ю. Стручко [и др.] // Морфология в теории и практике: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященная 100-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Д.С. Гордон. – Чебоксары : Изд-во Чуваш. ун-та, 2022. – С. 202–206. (0,31 п.л. / 0,1 п.л.).

17. Тимофеева, Н. Ю. Изменения периферической крови крыс при введении уретана на фоне приема селена / Н.Ю. Тимофеева, О.Ю. Кострова, И.С. Стоменская // Однораловские морфологические чтения : материалы Всероссийской научной конференции с международным участием. – Воронеж : Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2022. – С. 300–303. (0,25 п.л. / 0,1 п.л.).

18. Тимофеева, Н. Ю. Влияние приема селена на канцерогенез легких / Н.Ю. Тимофеева, Н.В. Бубнова, Е.С. Самакина [и др.] // Международная научно-практическая конференция «Болезни современной цивилизации: междисциплинарные исследования»: сборник материалов. – Самарканд: Типография Самаркандского государственного медицинского университета, 2023. – С. 22. (0,06 п.л. / 0,03 п.л.).

19. Тимофеева, Н. Ю. Реакция коры надпочечников на введение уретана / Н.Ю. Тимофеева // Материалы Всероссийского научного форума с международным участием «Неделя молодежной науки – 2023», посвященного 60-летию со дня образования Тюменского государственного медицинского университета (г. Тюмень, 23-25 марта 2023 г.). – Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2023. – С. 502. (0,06 п. л.).

20. Тимофеева, Н. Ю. Секреция серотонина в надпочечниках при экспериментальном канцерогенезе / Н.Ю. Тимофеева, Г.Ю. Стручко, О.Ю. Кострова, И.С. Стоменская // Современные технологии лечения и реабилитации: материалы X Юбилейной Межрегиональной науч.-практ. конференции. – Чебоксары : Изд-во Чуваш. ун-та, 2023. – С. 177–182. (0,37 п.л. / 0,1 п.л.).

21. Тимофеева, Н.Ю. Иммуногистохимическая картина надпочечников при приеме селена / Н.Ю. Тимофеева // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино

«Наука и инновации в медицине – 2023» с международным участием. – Душанбе: Издательство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, 2023. – С. 349. (0,06 п.л.).

22. Тимофеева, Н. Ю. Влияние введения уретана на уровень кортизола у крыс / Н.Ю. Тимофеева, Г.Ю. Стручко, О.Ю. Кострова, И.С. Стоменская // От молекулы к системной организации физиологических функций: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения член-корреспондента РАМН, профессора А.В. Завьялова (Курск, 18-20 апреля 2023г.). – Курск : Изд-во КГМУ, 2023. – С. 192–194. (0,18 п.л. / 0,09 п.л.).

23. Тимофеева, Н.Ю. Иммуногистохимическая характеристика надпочечников при введении уретана / Н.Ю. Тимофеева // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2023: Сборник тезисов LXXXIV научно-практической конференции с международным участием. – СПб. : Изд-во Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, 2023. – С. 222–223. (0,12 п. л.).

24. Тимофеева, Н.Ю. Иммуногистохимическая картина надпочечников крыс при введении уретана и селена / Н.Ю. Тимофеева // Трансляционная медицина (Всероссийская конференция с международным участием «Алмазовский молодежный медицинский форум»). – 2023. – Приложение №3. – С. 329. (0,06 п. л.).

ТИМОФЕЕВА Наталья Юрьевна

ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ УРЕТАНА В УСЛОВИЯХ ПРИЕМА СЕЛЕНА

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 08.07.2024. Формат 60×84 1/16. Печ. л. 1,25.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 100 экз. Заказ № 845.

Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»
428015 Чебоксары, Московский просп., 15