

УДК: 619:611.018:612.017.12:636.028
DOI:10.52419/issn2072-2419.2023.4.161

АРХИТЕКТОНИКА ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИНДУЦИРОВАННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ И ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИНТЕРФЕРОНА ЛЯМБДА

Востроилова Г.А. – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. отдела экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем (ORCID 0000-0002-2960-038X); **Хохлова Н.А.** – канд. ветеринар. наук, ст. науч. сотр. отдела экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем (ORCID 0000-0001-6861-2554); **Михайлов Е.В.** – канд. ветеринар. наук, вед. науч. сотр. отдела экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем (ORCID 0000-0001-5457-1325); **Шабанов Д.И.** – науч. сотр. отдела экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем (ORCID 0000-0002-1574-1317); **Корчагина А.А.** – ст. науч. сотр. отдела экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем (ORCID 0000-0002-8561-417X); **Некрасов А.В.** – ст. лаборант отдела экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем (ORCID 0000-0002-5957-1583); **Шабунин Б.В.** – ст. лаборант отдела экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем (ORCID 0000-0002-2234-3851).

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»

*nina_xoxlova@mail.ru

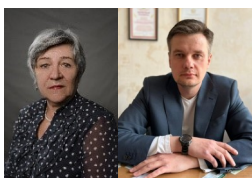
Ключевые слова: гистология, иммуносупрессия, циклофосфамид, рекомбинантный интерферон лямбда, доклинические исследования, лабораторные крысы.

Keywords: histology, immunosuppression, cyclophosphamide, recombinant interferon lambda, preclinical studies, laboratory rats.

Поступила: 06.10.2023

Принята к публикации: 17.11.2023

Опубликована онлайн: 08.12.2023



РЕФЕРАТ

Нарушение функционирования органов иммунной системы, как у человека, так и у животных, обусловлено влиянием на организм неблагоприятных факторов природного и антропогенного происхождения, а также инфекционными заболеваниями различной этиологии. В статье рассматриваются изменения в архитектонике паренхиматозных органов белых лабораторных крыс после воздействия на их организм препарата интерферона лямбда на фоне применения циклофосфамида (ЦФ). Установлено, что моделирование иммуносупрессии посредством применения ЦФ приводило к уменьшению количества лимфоидных клеток и появлению очагов скопления бластных клеток и мегакариоцитов, что указывает на поражение лимфоидной и кроветворной тканей. Кроме того, было выявлено иммуносупрессивное действие на селезенку, массовый коэффициент которой в группе с применением ЦФ был увеличен 3,53 раза, в группе с одновременным применением ЦФ и препарата интерферона лямбда

– в 2,75 раз относительно группы контроля. Также было отмечено уменьшение массового коэффициента тимуса на 47,6-50,0% в этих же группах, что можно расценивать как поражение органов иммунной системы. Негативное влияние ЦФ на селезенку подтверждалось гистологическим исследованием. Так при индуцировании иммуносупрессии убыль белой пульпы составила 73,0-77,5% относительно группы контрольных животных, что на 20,0% выше, чем у крыс, которым применяли интерферон лямбда, что может свидетельствовать о положительном иммуностропном влиянии исследуемого препарата. Кроме того, значимых морфологических изменений при воздействии на организм здоровых крыс интерферона лямбда в исследованных органах не выявлено, морфологическая картина сходна с таковой у интактных животных, что может свидетельствовать о безопасности его применения животным.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Нарушение функционирования органов иммунной системы, как у человека, так и у животных, обусловлено влиянием на организм неблагоприятных факторов природного и антропогенного происхождения, а также инфекционными заболеваниями различной этиологии [1]. При этом интенсификация современного животноводства приводит к возникновению ряда проблем в иммунных функциях, как у взрослых животных, так и у молодняка, что неизбежно отражается на продуктивности поголовья, получении и сохранности молодняка [2]. В связи с этим для ветеринарной фармакологии актуальным остается поиск, доклиническое исследование и клиническая апробация средств иммуноориентированной терапии, направленной на нормализацию функций звеньев иммунной системы. В частности, к таким средствам относятся препараты на основе рекомбинантных интерферонов, корректирующих иммунные дисфункции посредством нивелирования дефицита эндогенных регуляторных молекул и воспроизведения их эффектов [3].

В рамках доклинических фармакологических исследований используют искусственный вторичный иммунодефицит, моделируемый на лабораторных животных путем применения высоких доз циклофосфида [2, 4]. Известно, что взаимодействие алкилирующих веществ, образующихся при метаболизме циклофосфида в организме, с ДНК активно делящихся клеток приводит к повреждению их генетического аппарата, снижению количества иммунокомпетентных клеток

в первичных и вторичных лимфоидных органах с одновременным нарушением их гистоструктуры [5]. В ранее проведенном нами исследовании в рамках экспериментальной модели циклофосфамидиндуцированной иммуносупрессии на лабораторных крысах были показаны иммуностропные эффекты препарата рекомбинантного видоспецифического (бычьего) интерферона лямбда [2]. В связи с этим целью данной работы стала оценка архитектоники паренхиматозных органов лабораторных крыс в условиях циклофосфамидиндуцированной иммуносупрессии и применения препарата интерферона лямбда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Экспериментальная работа была проведена в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (под ред. Миронова А.Н., 2012) и требованиями действующих международных и российских законодательных актов на базе лаборатории доклинических исследований и моделирования биологических систем и вивария ФГБНУ «ВНИВИПФиТ». Дизайн эксперимента предварительно был одобрен Комиссией по биоэтике института. Для моделирования вторичной иммуносупрессии использовали циклофосфамид («Эндоксан® 200 мг», Baxter Oncology GmbH, Германия). В эксперименте использовали препарат видоспецифического для крупного рогатого скота рекомбинантного интерферона лямбда с активностью не менее 10000 МЕ/мл, разработанный в ООО «НПЦ «ПроБиоТех», Респуб-

лика Беларусь. В соответствии с дизайном эксперимента были сформированы 4 группы самок беспородных нелинейных белых лабораторных крыс массой тела $200,0 \pm 20,0$ г по $n=10$ в каждой:

I группа – крысам внутривенно вводили «Эндоксан® 200 мг» в дозе 70 мг/кг в объеме 0,5 мл трехкратно с интервалом 48 часов; II группа – крысам внутривенно вводили «Эндоксан® 200 мг» в дозе 70 мг/кг в объеме 0,5 мл трехкратно с интервалом 48 часов; на 5-е сутки после последней инъекции иммунодепрессанта подопытным крысам внутримышечно вводили препарат интерферона лямбда в дозе 0,1 мл/кг в объеме 0,2 мл двукратно с интервалом 48 ч; III группа – клинически здоровые крысы, которым внутримышечно вводили препарат интерферона лямбда в дозе 0,1 мл/кг в объеме 0,2 мл двукратно с интервалом 48 ч; IV группа – группа контроля – крысам вводили изотонический раствор натрия хлорида внутривенно в объеме 0,5 мл трехкратно с интервалом 48 часов и внутримышечно в объеме 0,2 мл двукратно с интервалом 48 ч. На 24 день подопытных крыс всех групп выводили из эксперимента передозировкой углекислого газа с дальнейшим проведением аутопсии и гистопатологическим изучением внутренних органов. После извлечения внутренних органов проводили их взвешивание на микроаналитических лабораторных весах (Acculab, USA) с последующим расчетом массовых коэффициентов (МК) для тимуса и селезенки - интегрального показателя, представляющего собой процентное отношение массы органа к массе тела животного [6]. Образцы внутренних органов (селезенка, тимус, печень) фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, подвергали обезживанию в спиртах возрастающей концентрации, заливали в блоки парафиновой средой «Histomix» (ООО «Биовитрум», Россия). Далее на микротоме ротационного типа («Hospitex Diagnostics», Италия) готовили серийные срезы толщиной 3-5 мкм. Для изучения общей морфологической структуры органов гистосрезы были окрашены

гематоксилин-эозином по общепринятой методике [7]. Для изучения гистологических препаратов применяли микроскоп марки «Hospitex diagnostics» (Италия). Микрофотографии были сделаны на встроенную камеру с разрешением 5 Мпикс. Обработка изображений и морфометрические измерения проводили с помощью программы «ImageJ» [8]. В качестве стандарта для морфометрических измерений использовалась линейка МОВ.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ Statistica v10 (STATsoft, USA) с расчетом средней арифметической (М) и ошибки средней (SE). Сравнение групп проводили с помощью U-теста Майна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

При оценке массовых коэффициентов иммунных органов были получены результаты, представленные в таблице 1.

В группе I отмечено увеличение МК селезенки в 3,53 раза ($p < 0,0005$) относительно группы контроля (IV), в группе II – в 2,75 раз ($p < 0,0005$) относительно группы IV. Так же установлено, что в группе животных, которым применяли препарат интерферона лямбда на фоне иммуносупрессии, МК селезенки на 22,1% ($p < 0,0005$) ниже, чем в группе I.

В группах крыс с циклофосфамидиндуцированной иммуносупрессией (I и II) отмечено уменьшение МК тимуса на 47,6-50,0% ($p < 0,0005$) относительно группы контроля (IV). В группе клинически здоровых крыс, которым применяли препарат интерферона лямбда (III), достоверных изменений МК селезенки и тимуса относительно группы контроля не установлено. При гистологическом исследовании селезенки крыс группы контроля (IV) выявлено полнокровие красной пульпы с большим количеством гранул гемосидерина, белая пульпа четко выражена и представлена большими скоплениями лимфоидных клеток вокруг пульпарных сосудов, эти скопления формировали крупные и тесно расположенные фолликулоподобные структуры без светлых центров (рис.1а).

Таблица 1 – Массовые коэффициенты органов подопытных крыс ($M \pm m$), %

Органы	Группы животных			
	I	II	III	IV
Селезёнка	1,130±0,011***	0,880±0,047*** _{ΔΔΔ}	0,370±0,029	0,320±0,022
Тимус	0,030±0,0018***	0,032±0,0020***	0,060±0,0056	0,060±0,0045

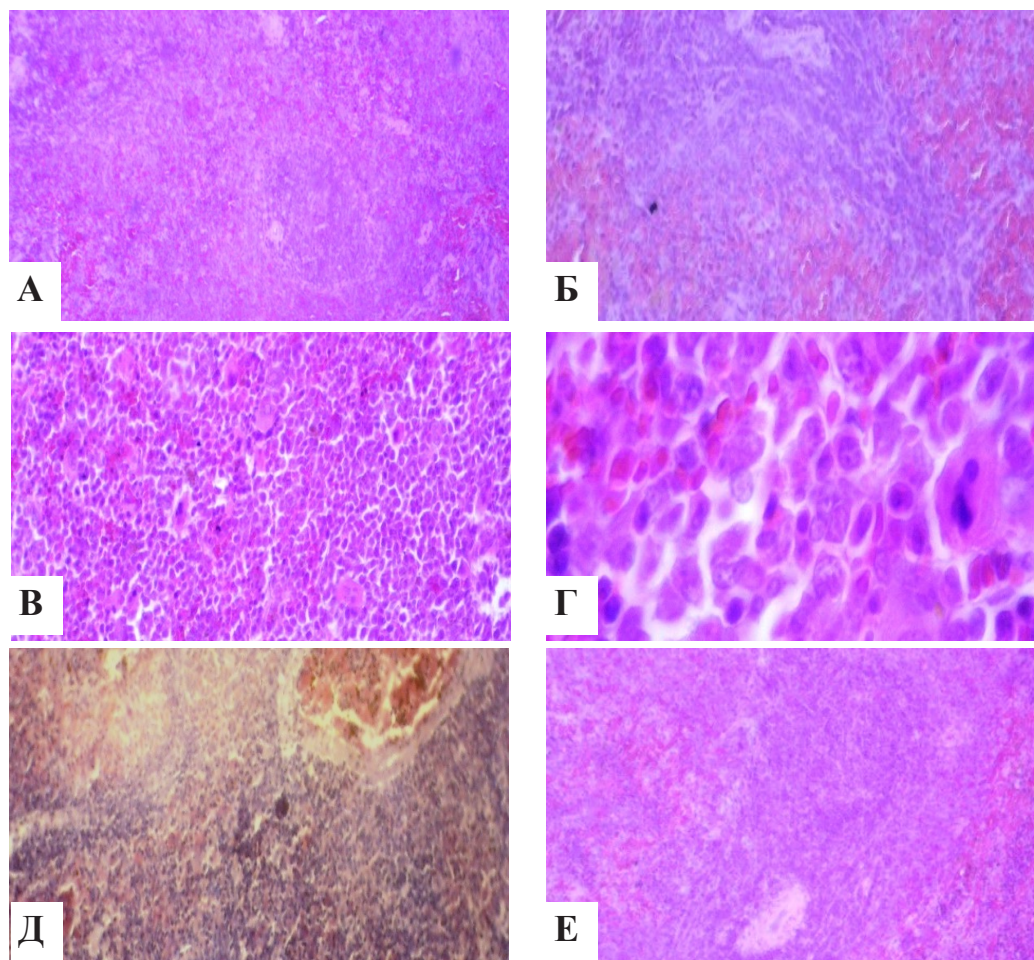


Рисунок 1 – Архитектоника селезёнки подопытных крыс:
 А - фолликулоподобные структуры без светлых центров (группа IV); Б – белая и красная пульпа; В, Г – крупные клетки с большим числом ядер, имевших морфологию мегакариоцитов (группа I); Д- капилляры с гематосидерофагами (группа II);
 Е - скопления лимфоидных клеток вокруг пульпарных сосудов (группа III).
 Увел.: А,Б,В,Д,Е – 40х; Г- 100х.

У крыс с индуцированной циклофосфамидом иммуносупрессией (группа I) архитектура селезенки была представлена белой и красной пульпой (рис.1б). Красная пульпа - с выраженным полнокровием и большим количеством гранул гемосидерина, частью лежащих свободно, частью расположенных в цитоплазме гематосидерофагов. В синусах определялось большое количество крупных клеток с большим числом ядер, имевших морфологию мегакариоцитов (рис.1 в, г). Кроме того, в синусах красной пульпы присутствовали мононуклеары среднего размера с морфологией, близкой к бластным клеткам. В капиллярах красной пульпы отмечали большое число гематосидерофагов. Белая пульпа во всех исследованных тканях выглядит заустевшей. Артерии лимфоидных фолликулов заустевшие. Периаартериальные муфты просветленные.

Структурная организация селезенки в группе II была представлена заустевшей

красной пульпой, в капиллярах видно большое число гематосидерофагов (рис.1д) и единичные клетки среднего размера с морфологией бластных. Белая пульпа представлена скоплениями лимфоцитов вокруг пульпарных сосудов, формирующих мелкие и неправильной формы фолликулоподобные комплексы без светлых центров.

В структурной организации селезенки крыс, которым применяли препарат интерферона лямбда (группа III), красная пульпа полнокровная с незначительным количеством гранул гемосидерина, белая пульпа хорошо выражена и представлена большими скоплениями лимфоидных клеток вокруг пульпарных сосудов (рис.1е), эти скопления формируют крупные и тесно расположенные фолликулоподобные структуры без различимых светлых центров.

В соответствии с данными, представленными в таблице 2, можно сделать вы-

Таблица 2 – Морфометрическая характеристика селезенки подопытных крыс

Площадь, мкм ²	Группы животных			
	I	II	III	IV
Белая пульпа	0,065±0,0061**	0,078±0,0040***	0,251±0,0110	0,289±0,0223

Примечание: **при $p < 0,005$, ***при $p < 0,0005$ относительно группы IV

вод, что при индуцировании циклофосфамидом иммуносупрессии убыль белой пульпы составила 73,0-77,5% относительно группы контрольных животных. В группе крыс, которым применяли интерферон лямбда (группа II), это значение на 20,0% ниже, чем в группе I, что может свидетельствовать о положительном иммуномодулирующем влиянии исследуемого препарата.

Полученные данные соответствуют результатам других исследований, демонстрирующих поражение селезенки и некоторых других органов у крыс, получавших инъекции циклофосфамида: наличие некроза лимфоцитов в лимфатических фолликулах и периаартериальных лимфоидных оболочках участков белой пульпы;

фиброз селезенки в участках красной пульпы. Однако, в отличие от наших результатов, в этой работе наблюдалось снижение массы селезенки при двукратном введении ЦФ внутривенно в дозе 50 мг/кг. Полученные отличия, возможно, могут быть объяснены другим режимом применения препарата и большим сроком восстановления крыс перед эвтаназией [9]. Действительно, наибольшее увеличение массы селезенки при введении ЦФ наблюдалось к 7 суткам после начала введения данного цитостатика, которое возникало, как компенсаторная реакция на гематосупрессию, и проявлялось в виде экстрамедулярного гематопоэза (наблюдается увеличение клеточности селезенки и числа колониеобразующих

единиц) [10]. Поэтому гистологические изменения, которые наблюдались нами в селезенке у крыс с ЦФ-индуцированной иммуносупрессией, проявлялись в угнетении иммунных тканей и возникновении компенсаторного экстрамедуллярного гематопоза. При этом экстрамедуллярный гематопоз в некоторых случаях вызывает серьезные органические осложнения, усугубляющие симптомы исходного заболевания и своевременное прекращение мобилизации экстрамедуллярных гематопозитических стволовых клеток (HSC) может привести к устранению патогена и регенерации тканей [11]. При этом известно, что интерфероны типов I и II, в частности интерферон альфа (ИФН α) и интерферон гамма (ИФН γ), играют важную роль в самообновлении, покое и дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток. Влияние интерферона лямбда (ИФН λ) на гистологическую картину иммунных органов изучено значительно меньше. Вместе с тем применение интерферона лямбда индуцирует в клетках активацию ряда генов, сходных с генами, индуцируемыми ИФН α , что позволяет предполагать сходство их биологического действия на клетки [12]. Передача сигналов интерферона имеет решающее значение для выхода из состояния покоя гемопоэтических стволовых клеток (HSC), но контекст и продолжительность передачи сигналов интерферона в остром и хроническом контексте определяют влияние ИФН на биологию зрелых гемопоэтических стволовых клеток. Стрессовые воздействия, могут привести к постоянной передаче сигналов ИФН и нарушить баланс гомеостаза HSC [13]. Таким образом, выявленное нами увеличение доли белой пульпы и снижение экстрамедуллярного гематопоза в селезенке при введении интерферона лямбда крысам из группы II могло быть вызвано, стимулируемым интерфероном лямбда увеличением активности HSC, что в свою очередь приводило к ускоренной нормализации гомеостаза и предотвращению патологического экстрамедуллярного гематопоза.

Архитектоника тимуса крыс группы IV (негативный контроль) была представлена типичным строением (рис.2а), границы мозгового и коркового слоёв различимы, в части дольки хорошо виден широкий корковый слой и относительно тонкий мозговой. В сосудистом «бассейне» мозгового слоя отмечали незначительное количество мононуклеарных лейкоцитов. Фолликулярные структуры во всех микропрепаратах различимы.

У крыс группы I при гистологическом анализе архитектоники тимуса выявлено стирание границ мозгового и коркового слоёв (рис.2б), в части дольки хорошо виден широкий мозговой слой и относительно тонкий корковый. В сосудистом «бассейне» мозгового слоя отмечали значительное количество мононуклеарных лейкоцитов. Фолликулярные структуры во всех микропрепаратах были неразличимы, в некоторых полях зрения видны скопления гранул бурого пигмента, напоминающие гемосидерин.

В тимусе группы II мозговой слой выглядит запустевшим, корковый слой также с признаками убыли лимфоидных клеток, гистологический «рисунок» во всех исследованных кусочках полностью стёрт (рис.2в).

В группе III паренхима тимуса выражена, дольки органа полигональной и овальной формы, разделенные стромальным компонентом, с четкими границами между корковым и мозговым веществом (рис.2г). Корковый слой был представлен обширным «пулом» клеток гемопоэтического и эпителиального происхождения. В мозговом веществе выявлялись единичные тельца Гассала и созревающие тимоциты. Сосудистое русло запустевшее.

Для тимуса крыс характерна высокая степень реактивности в ответ на введение циклофосфида, проявляющаяся в развитии акцидентальной инволюции. Ведущим фактором гипоплазии тимуса в ранние сроки экспериментальной иммуносупрессии является избыточный апоптоз тимоцитов подкапсулярной и кортикальной зон долек тимуса, угнетение их пролиферативной активности, а также разви-

тие деструктивно-дистрофических изменений в ядрах и цитоплазме ряда тимоцитов, приводящих в последствии к некрозу клеток. При этом данные изменения имеют обратимый характер [14].

В печени крыс группы контроля (группа IV) (рис.3а) выявлено полнокровие капиллярной сети, единичные гепатоциты с признаками дистрофии. В просвете сосудов встречаются единичные лимфостазы.

В паренхиме печени крыс с иммуносупрессией (группа I), индуцированной циклофосфамидом, наблюдалось полнокровие капиллярной сети, набухшие гепатоциты в цитоплазме которых выявлялись белковые «зерна» с дискомплексацией балочной структуры. Перипортально выявлены очаги рыхлой волокнистой соединительной ткани с небольшим количеством лимфоцитов (рис.3б, в, г).

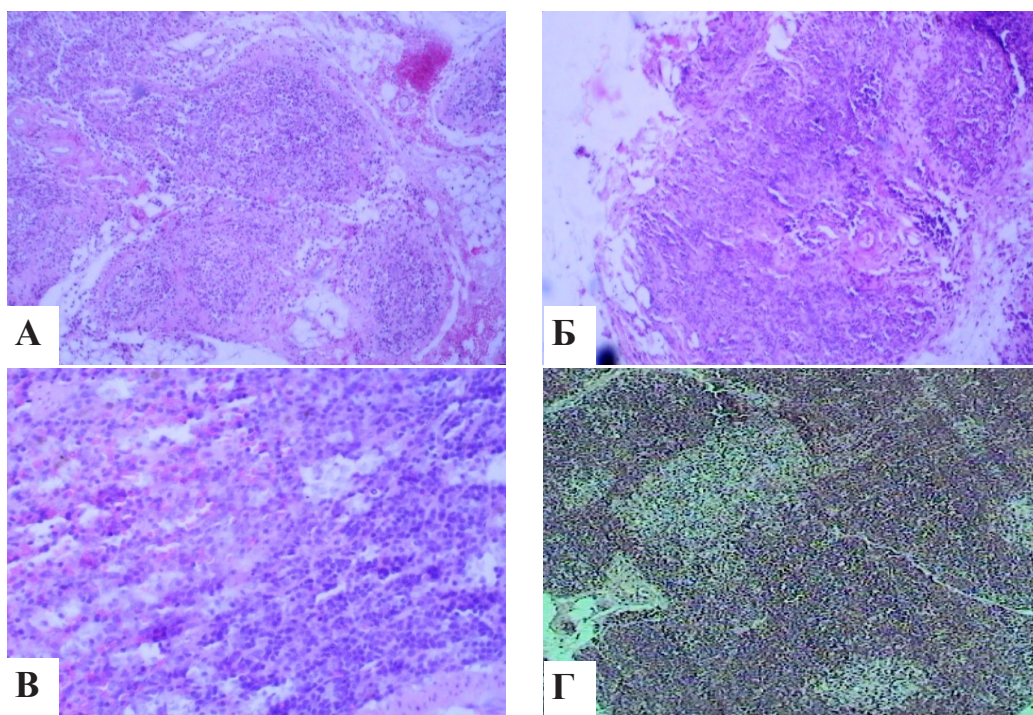


Рисунок 2 – Архитектоника ткани тимуса опытных крыс: А - лимфоидная ткань с частично стёртым рисунком (группа IV); Б - стирание рисунка лимфоидной ткани (группа I); В – разряженный клеточный «пул» паренхимы тимуса (группа II); Г – широкий корковый и относительно тонкий мозговой слой (группа III). Окраска гематоксилин-эозин. Увел.: А,Б,Г – 40х; В-90х.

При гистологическом исследовании печени иммуносупрессированных крыс, которым вводили препарат интерферона лямбда (группа II), выявляли гепатоциты со светлой цитоплазмой и признаками белковой дистрофии, капиллярная сеть полнокровная. Перипортально выявлены

очаги скопления лимфоцитов и мелкие очажки фиброза (рис.3д).

В печени крыс группы III отмечали полнокровие капиллярной сети, часть гепатоцитов - с признаками дистрофии, в части сосудов - единичные лимфостазы (рис.3 е, ж).

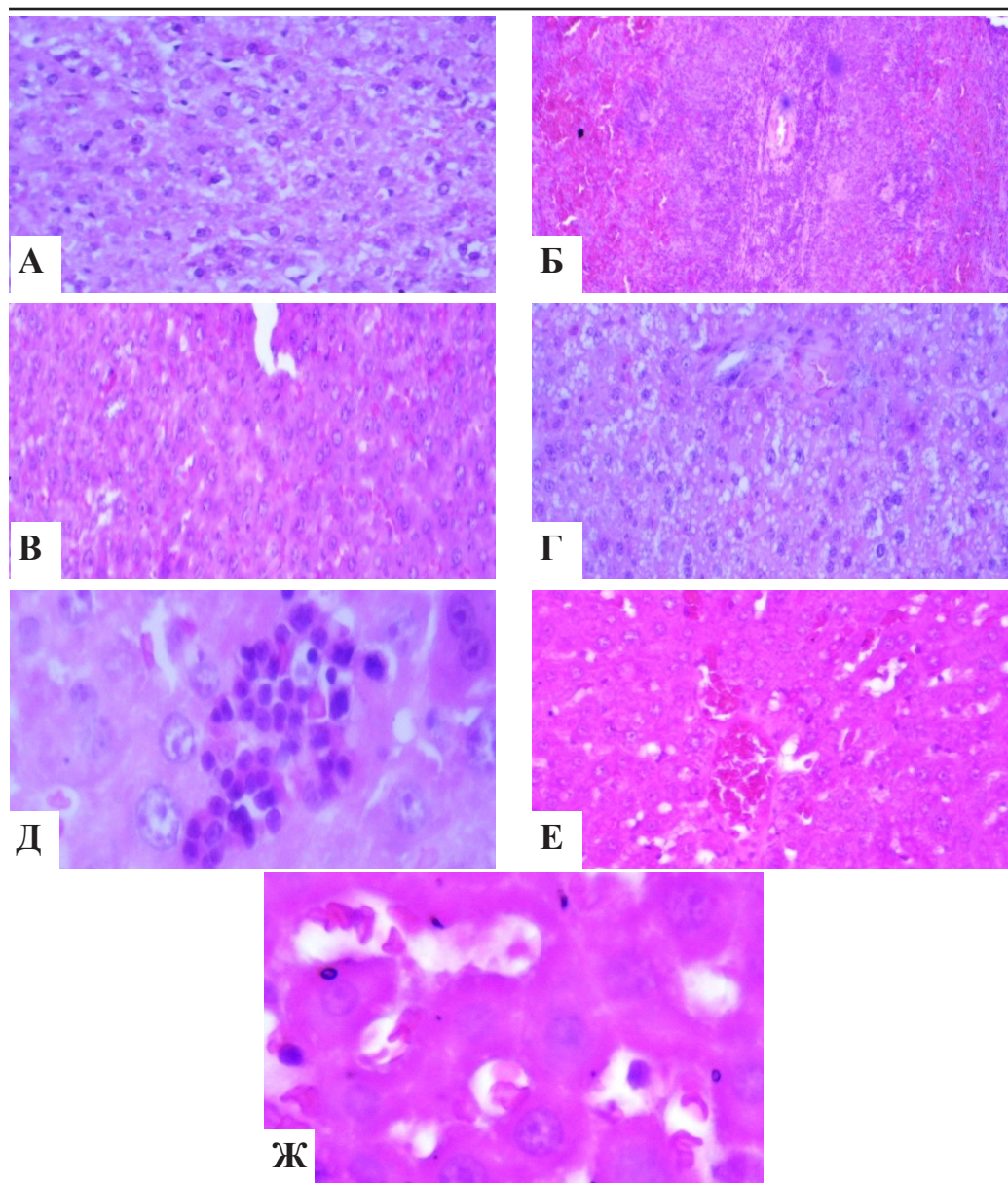


Рисунок 3 – Гистологическая структура печени подопытных крыс:
 А - неравномерное кровенаполнение капиллярной сети печени (группа IV);
 Б - перипортальный фиброз в печени, инфильтрация лейкоцитами,
 В - белковая дистрофия гепатоцитов, Г - жировая и гидropическая дистрофия
 гепатоцитов (группа I); Д - очаговые лимфоидные скопления, единичный двоядерный
 гепатоцит (группа II); Е - полнокровие в области центральных вен;
 Ж - полнокровие капиллярной сети гепатоцитов (группа III).
 Окраска гематоксилин-эозин. Увел.: б, в, г, е - 40х; а, д, ж - 100х.

Таким образом одновременное применение ЦФ и интерферона лямбда не вызывало значительных изменений в печени крыс исследуемых групп через 24 дня после введения ЦФ.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Полученные данные демонстрируют, что моделирование иммуносупрессии в эксперименте на крысах введением ЦФ оказало длительное иммуносупрессивное действие на органы иммунной системы (тимус и селезенка), сохранявшиеся на протяжении 24 дней. Наибольшую чувствительность к воздействию циклофосфамида проявила лимфоидная и кровеносная ткани, что проявлялось в уменьшении количества лимфоидных клеток в соответствующих органах и наличие очагов скопления бластных клеток и мегакариоцитов, что можно расценить как компенсаторную реакцию в ответ на снижение лимфоцитов и тромбоцитов периферической крови (экстрамедуллярный гематопоз).

При этом терапевтическое введение интерферона лямбда крысам с ЦФ-индуцированной иммуносупрессией (группа II), вероятно, приводило к активизации регенеративных процессов в иммунокомпетентных органах, в частности в селезенке, поскольку при его введении наблюдалось частичное сохранение лимфоидных клеток и структуры организации иммунной ткани в селезенке и тимусе, увеличивалась доля белой пульпы. Кроме того, снижение коэффициента массы селезенки и содержания бластных мононуклеаров в селезенке крыс при введении интерферона лямбда, может свидетельствовать о снижении процессов экстрамедуллярного гематопоза и нормализации гомеостаза. Представленные факты могут свидетельствовать о иммуно- и органопротективных свойствах интерферона лямбда.

Кроме того, заметных морфологических изменений при воздействии на организм здоровых крыс препарата интерферона лямбда в исследованных органах не выявлено, морфологическая картина сходна с таковой у интактных животных,

что может свидетельствовать о безопасности его применения животным.

ARCHITECTONICS OF PARENCHYMAL ORGANS OF WHITE RATS UNDER CONDITIONS OF INDUCED IMMUNOSUPPRESSION AND THE USE OF INTERFERON LAMBDA

Vostroilova G.A. – Doctor of Biological Sciences, Chief of Science. sotr. Department of Experimental Pharmacology and Functioning of Living Systems (ORCID 0000-0002-2960-038X); **Khokhlova N.A.** – Cand. veterinarian. sciences, art. sci. sotr. Department of Experimental Pharmacology and Functioning of Living Systems (ORCID 0000-0001-6861-2554); **Mikhailov E.V.** – Cand. veterinarian. sci., ved. sci. sotr. Department of Experimental Pharmacology and Functioning of Living Systems (ORCID 0000-0001-5457-1325); **D.I. Shabanov** – Scientific. sotr. Department of Experimental Pharmacology and Functioning of Living Systems (ORCID 0000-0002-1574-1317); **Korchagina A.A.** – art. scientific. sotr. Department of Experimental Pharmacology and Functioning of Living Systems (ORCID 0000-0002-8561-417X); **Nekrasov A.V.** – Senior Laboratory Assistant of the Department of Experimental Pharmacology and Functioning of Living Systems (ORCID 0000-0002-5957-1583); **Shabunin B.V.** – Senior Laboratory Assistant of the Department of Experimental Pharmacology and Functioning of Living Systems (ORCID 0000-0002-2234-3851).

All-Russian Research Veterinary Institute of Pathology, pharmacology and therapy"

*nina_xoxlova@mail.ru

ABSTRACT

Violation of the functioning of the organs of the immune system, both in humans and in animals, is due to the influence of unfavorable factors of natural and anthropogenic origin on the body, as well as infectious diseases of various etiologies. The article dis-

cusses changes in the architectonics of parenchymal organs of white laboratory rats after exposure to the drug interferon lambda on the background of cyclophosphamide (CF). It was found that modeling of immunosuppression through the use of CF led to a decrease in the number of lymphoid cells and the appearance of foci of accumulation of blast cells and megakaryocytes, which indicates a lesion of lymphoid and hematopoietic tissues. In addition, an immunosuppressive effect on the spleen was revealed, the mass coefficient of which in the group with the use of CF was increased 3.53 times, in the group with the simultaneous use of CF and the drug interferon lambda – 2.75 times relative to the control group. There was also a decrease in the mass coefficient of the thymus by 47.6-50.0% in the same groups, which can be regarded as damage to the organs of the immune system. The negative effect of CF on the spleen was confirmed by histological examination. Thus, when inducing immunosuppression, the loss of white pulp was 73.0-77.5% relative to the group of control animals, which is 20.0% higher than in rats treated with interferon lambda, which may indicate a positive immunotropic effect of the drug under study. In addition, no significant morphological changes were detected when the body of healthy rats was exposed to interferon lambda in the studied organs, the morphological picture is similar to that of intact animals, which may indicate the safety of its use to animals.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гайдай Д.С., Кательникова А. Е., Крышень К.Л., Гайдай Е.А., Гушин Я.А., Макарова М.Н. Разработка модели иммуносупрессии у кроликов, вызванной внутривенным введением циклофосфамида. Лабораторные животные для научных исследований. 2019. № 2. С. 2. DOI 10.29296/2618723X-2019-02-02.
2. Шабунин С.В., Востройлова Г. А., Хохлова Н. А., Шабанов Д. И., Корчагина А. А., Некрасов А. В., Чусова Г. Г. Изучение иммуотропных эффектов препарата интерферона лямбда при иммуносупрессии, индуцированной циклофосфамидом. Достижения науки и техники АПК. 2023. Т. 37. № 8. С. 92–97. DOI 10.53859/02352451_2023_37_8_92
3. Хохлова Н.А., Востройлова Г. А., Корчагина А. А., Жуков М.С., Шабанов Д.И., Некрасов А.В. Токсикологическое исследование препарата интерферона лямбда при его многократном введении белым крысам. Ветеринарный фармакологический вестник. 2023. № 1(22). С. 31-46. DOI 10.17238/issn2541-8203.2023.1.31
4. Полюга Н.Л., Крышень К.Л., Муразов Я.Г., Трофимец Е.И., Гушин Я.А., Бельтюков П.П., Скворцов Н.В. Характеристика модели циклофосфамидиндуцированной иммуносупрессии у мышей линии Balb/c. Лабораторные животные для научных исследований. 2023. № 1. С. 4–13. DOI: 10.57034/2618723X- 2023.01.01.
5. Гринько Е.К., Марзанова С.Н., Донецкова А.Д. Исследование восстановительных процессов после индукции лимфопении циклофосфаном в экспериментальной модели на мышах. Национальная ассоциация ученых. 2020. № 56. С. 5-9.
6. Луговик И.А., Макарова М.Н. Токсикологические исследования. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов на выборке, состоящей из 1000 аутбредных крыс. Лабораторные животные для научных исследований. 2021. №1. С. 3–11. DOI:10.29296/2618723X-2021-01-01.
7. Методы морфологических исследований: Методическое пособие / С. М. Сулейманов, А. В. Гребенщиков, Е. В. Михайлов [и др.]. – 2-е издание, исправленное и дополненное. – Воронеж: Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук, 2007. 87 с.
8. Abràmoff M. D., Magalhães P. J., Ram S. J. Image processing with ImageJ. Biophotonics international. 2004. Т. 11. № 7. С. 36–42.
9. Al-Salih H.A., Al-Sharafi N.M., Al-Qabi S.S., Al-Darwesh A.A. The Pathological Features of Cyclophosphamide Induced Multi-Organs Toxicity in Male Wister Rats.

- Sys. Rev. Pharm. 2020. №11(6). pp. 45-49. DOI: 10.31838/srp.2020.6.10.
10. Wang Y., Meng Q., Qiao H., Jiang H., Sun X. Role of the spleen in cyclophosphamide-induced hematosuppression and extramedullary hematopoiesis in mice. Arch Med Res. 2009. №40 (4). pp. 249-55. DOI: 10.1016/j.arcmed.2009.04.003.
11. Yang X., Chen D., Long H. [et al.] The mechanisms of pathological extramedullary hematopoiesis in diseases. Cell. Mol. Life Sci. 2020. №77. pp. 2723–2738. DOI:10.1007/s00018-020-03450-w/
12. Broggi A., Granucci F., Zanoni I. Type III interferons: Balancing tissue tolerance and resistance to pathogen invasion. Journal of Experimental Medicine. 2020. e20190295. DOI:10.1084/jem.20190295.
13. Demerdash Y., Kain B., Essers M.A.G., King K.Y. Yin and Yang: The dual effects of interferons on hematopoiesis. 2021. № 96. pp. 1-12. DOI: 10.1016/j.exphem.2021.02.002.
14. Бобрышева И.В. Изменения ультраструктуры тимуса белых крыс после введения циклофосфида. Вестник ВГМУ. 2013. Т.12, №4. С 63-69.
- REFERENCES**
1. Gaidai D.S., Katelnikova A. E., Kryshen K.L., Gaidai E.A., Gushchin Ya.A., Makarova M.N. Development of a model of immunosuppression in rabbits caused by intravenous administration of cyclophosphamide. Laboratory animals for scientific research. 2019. No. 2. p. 2. DOI 10.29296/2618723X-2019-02-02 .
2. Shabunin S.V., Vostroilova G. A., Khokhlova N. A., Shabanov D. I., Korchagina A. A., Nekrasov A.V., Chusova G. G. Study of immunotropic effects of interferon lambda drug in cyclophosphamide-induced immunosuppression. Achievements of science and technology of the agro-industrial complex. 2023. Vol. 37. No. 8. pp. 92-97. DOI 10.53859/02352451_2023_37_8_92
3. Khokhlova N.A., Vostroilova G. A., Korchagina A. A., Zhukov M.S., Shabanov D.I., Nekrasov A.V. Toxicological study of interferon lambda drug with its repeated administration to white rats. Veterinary Pharmacological Bulletin. 2023. No. 1(22). pp. 31-46. DOI 10.17238/issn2541-8203.2023.1.31
4. Polyuga N.L., Kryshen K.L., Murazov Ya.G., Trofimets E.I., Gushchin Ya.A., Beltyukov P.P., Skvortsov N.V. Characteristics of the cyclophosphamide-induced immunosuppression model in Balb/c mice. Laboratory animals for scientific research. 2023. No. 1. pp. 4-13. DOI: 10.57034/2618723X-2023.01.01.
5. Grinko E.K., Marzanova S.N., Donetsko-va A.D. Investigation of recovery processes after induction of lymphopenia by cyclophosphane in an experimental mouse model. National Association of Scientists. 2020. No. 56. pp. 5-9.
6. Lugovik I.A., Makarova M.N. Toxicological studies. Reference intervals of mass coefficients of internal organs in a sample consisting of 1000 outbred rats. Laboratory animals for scientific research. 2021. No.1. pp. 3-11. DOI:10.29296/2618723X-2021-01-01 .
7. Methods of morphological research: Methodological manual / S. M. Suleymanov, A.V. Grebenshchikov, E. V. Mikhailov [et al.]. – 2nd edition, revised and supplemented. – Voronezh: State Scientific Institution All-Russian Research Veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy of the Russian Academy of Agricultural Sciences, 2007. 87 p.
8. Abràmoff M. D., Magalhães P. J., Ram S. J. Image processing with ImageJ. Biophotonics international. 2004. vol. 11. No. 7. pp. 36-42.
9. Al-Salih H.A., Al-Sharafi N.M., Al-Qabi S.S., Al-Darwesh A.A. The Pathological Features of Cyclophosphamide Induced Multi-Organs Toxicity in Male Wister Rats. Sys. Rev. Pharm. 2020. No. 11(6). pp. 45-49. DOI: 10.31838/srp.2020.6.10.
10. Wang Y., Meng Q., Qiao H., Jiang H., Sun X. Role of the spleen in cyclophosphamide-induced hematosuppression and extramedullary hematopoiesis in mice. Arch Med Res. 2009. No.40 (4). pp. 249-55. DOI: 10.1016/j.arcmed.2009.04.003.
11. Yang X., Chen D., Long H. [et al.] The mechanisms of pathological extramedullary

- hematopoiesis in diseases. Cell. Mol. Life Sci. 2020. No.77. pp. 2723-2738. DOI:10.1007/s00018-020-03450-w/
12. Broggi A., Granucci F., Zanoni I. Type III interferons: Balancing tissue tolerance and resistance to pathogen invasion. Journal of Experimental Medicine. 2020. e20190295. DOI:10.1084/jem.20190295.
13. Demerdash Y., Kain B., Essers M.A.G., King K.Y. Yin and Yang: The dual effects of interferons on hematopoiesis. 2021. No. 96. pp. 1-12. DOI: 10.1016/j.exphem.2021.02.002.
14. Bobrysheva I.V. Changes in the ultra-structure of the thymus of white rats after the introduction of cyclophosphamide. Bulletin of the VSMU. 2013. Vol.12, No. 4. С 63-69.