



БИОХИМИЯ, МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.1:612.273.2:599.323.45

DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.3.116

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОКСИЕЙ

Алистратова Ф.И. -ассистент каф. биохимии и физиологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ

Ключевые слова: лейкоциты, лейкоцитарная формула, крысы, лейкоцитарные индексы, адаптация, нормобарическая гипоксия, адаптация, резистентность.

Key words: white blood cells, white blood cell formula, rats, white blood cell indices, adaptation, normobaric hypoxia, adaptation, resistance.



РЕФЕРАТ

На сегодняшний день поиск наиболее информативных и простых методов диагностики адаптационных возможностей является актуальной проблемой ветеринарной медицины и адаптационной физиологии. Недостаточно изучена направленность ответной реакции организма животных на воздействие гипоксического фактора. Целью: анализ динамики изменения основных показателей лейкограммы при воздействии гипоксии, а также изучение роли лейкоцитарных индексов в ходе анализа уровня резистентности крыс. Животные были разделены на две группы: в первом случае животным вводился перед сеансом гипоксии цитофлавин в дозе 135 мг/кг, а во втором - в эквивалентной дозе вводился физиологический раствор. Анализ крови выполняли на гематологическом автоматическом анализаторе, определяли клинические показатели периферической крови. Математически по лейкограмме определяли: индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ). Результаты исследования показали, что курс гипоксии способствует ряду изменений в составе крови, на 21 день. Отмечено увеличение количества лейкоцитов, в обеих исследуемых группах, изменение параметров лейкоцитарной формулы—снижение содержания лимфоцитов, с одновременным увеличением доли моноцитов. Применение интервальной гипоксии вызвало понижение содержания эритроцитов, у животных первой группы, снижение концентрации гемоглобина и гематокритной величины, в обеих исследуемых группах. Количество тромбоцитов повышалось, что также говорит о запуске приспособительных реакций в организме крыс. Применение лейкоцитарных индексов для оценки уровня резистентности организма, показало их высокую значимость и информативность при моделировании экспериментальной гипоксии.

ВВЕДЕНИЕ

Влияние экзогенных факторов окружающей среды способствует развитию ряда адаптивных изменений в организме. Так, на сегодняшний день установлено, что на момент начального этапа воздействия экстремальных факторов на организм животных происходит активация ряда физиологических компенсаторных реакций, которые не зависят от характера и природы раздражителя. В связи с чем указанные факторы можно назвать неспецифическими [12].

Установление закономерностей формирования адапционно-приспособительного резерва животных является одной из значимых проблем ветеринарии и адаптационной физиологии. Наряду с этим наиболее актуальным для настоящего момента времени является поиск наиболее точных, действенных и лёгких методов диагностики благотворного прохождения адаптации.

Гипоксическое воздействие занимает особое место среди экстремальных естественных стресс-факторов, которые вызывают ответную реакцию в организме животных. Вместе с тем, в течение жизни организм встречается с различными формами гипоксического воздействия и в разнообразных сочетаниях, например, по степени содержания кислорода, интенсивности, и по продолжительности воздействия [6].

Воздействие гипоксии на организм является комплексом факторов, которые могут спровоцировать различные патологические изменения в системе крови [3,9,10].

Кровь является связующим звеном в организме, в связи с чем параметры системы крови являются весьма информативными показателями состояния организма в целом. Для анализа степени воздействия факторов окружающей среды на организм животных могут быть использованы количественные качественные параметры системы крови. Существует ряд исследований, в которых отмечено существенное значение и высокая информативность количественных и качественных

показателей крови. Было отмечено, что параметры крови оказываются чувствительными в ходе различных физиологических реакций и принимают участие в создании неспецифической и специфической устойчивости организма [3].

Для анализа неспецифической резистентности организма рекомендуется использовать индексы, которые позволяют определить изменение соотношения различных классов лейкоцитов, что позволяет судить об иммунологической реактивности организма.

В ходе воздействия факторов внешней среды наибольшие изменения претерпевают лейкоциты: как гранулоциты, так и агранулоциты. В связи с этим для быстрой оценки степени реактивности организма животных на раздражающий фактор используется индекс сдвига лейкоцитов - ИСЛК.

При воздействии стресс-факторов возможно изменение другого лейкоцитарного индекса –ИСЛМ, оно может быть обусловлено усилением активности нейтрофилов и снижением содержания лимфоцитов [7].

Известно, что с целью повышения уровня резистентности организма широко применяются препараты, которые увеличивают эффективность сукцинатзависимого звена энергопродукции [4]. Учеными отмечено, что в организме в зависимости от величины (дозы) экзогенного раздражителя возможно развитие различных компенсаторно-приспособительных процессов. [3].

Однако, было выяснено что воздействие нормобарической гипоксии на организм, по сравнению с гипоксической гипоксией, обладает наиболее высоким тренирующим потенциалом, и лучше переносится организмом.

В общем и целом, знания о направленности ответной реакции организма на воздействие интервальных нормобарических тренировок, с применением препарата восполняющим энергодефицит представлены не в полной мере, что и определило актуальность нашего исследования.

Цель исследования – провести оценку динамики изменения основных показателей гемограммы при воздействии моделируемой интервальной нормобарической гипоксии, а также провести изучение роли лейкоцитарных индексов в ходе анализа уровня резистентности крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были самцы белых лабораторных крыс, в возрасте 3-4 месяца, с массой тела 215–238 г. Животные находились в стандартных условиях вивария на полном пищевом рационе, который соответствует суточным нормативам питания для конкретного вида животных, при обычном суточном светотемновом режиме. Животных распределяли по группам путем случайной выборки. Масса тела животных исследуемых групп имела погрешность не более 10%. На всех временных интервалах и в каждой экспериментальной группе (контроль / опыт) использовано 15 особей. Продолжительность экспериментального исследования — 21 рабочий день (3 недели, минус выходные дни), с целью изучения адаптивных реакций к гипоксическому фактору. Нормобарическую гипоксию моделировали с помощью гипоксикатора «БИО-НОВА-204» производства ООО «НТО Био-Нова», Россия, г. Москва. В качестве препарата, увеличивающего эффективность сукцинатзависимого звена энергопродукции был выбран цитофлавин. Компоненты препарата цитофлавин обладают взаимопотенцирующим действием, что обеспечивает его антигипоксическую активность и метаболическую энергокоррекцию. В состав препарата входят: инозин (рибоксин), никотинамид, рибофлавин, янтарная кислота. Материал исследований (кровь) брали из венозного сплетения у крыс с использованием гематологических капилляров. Основные показатели периферической крови крыс определяли на автоматическом гематологическом анализаторе AbacusJuniorVet (DIATRON, Австрия) - гемограммы (число эритроцитов (RBC), гемоглобин (HGB), лейкоциты (WBC), тромбоциты (PLT)). Лейкограмму выводили общепринятым методом. Мате-

матически по лейкограмме определяли следующие индексы:

— индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) по И.И. Яблучанскому является отношением суммы базофилов, нейтрофилов и эозинофилов, к сумме лимфоциты моноцитов [10].

— индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) [1] отражает связь между эффекторным и аффекторным звеньями иммунологической реакции.

— лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ) или индекс активности воспаления, является отношением лимфоцитов умноженного на 10 к гранулоцитам, дает возможность дифференцировать характер эндогенной интоксикации [3].

Обработку данных проводили методом вариационной статистики с помощью стандартного пакета программ «Microsoft Excel-2013» Для анализа достоверности различий параметров выборок при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента. Для выборки с не нормальным распределением данных — U критерий Манна-Уитни, построенный на сравнении схожести значений двух независимых выборок. На нормальность распределения количественных показателей в выборках проверяли с помощью критерия Лиллиефорса. Использование перечисленных критериев дало возможность определить направленность изменений и их выраженность. Данные, приведенные в таблицах, представлены в виде: $M \pm m$, где M — среднее значение распределения, m — стандартная ошибка среднего значения. За достоверное брали различие при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение количественного и качественного клеточного состава крови, как было описано нами выше является отражением динамики изменения протекающих в организме животных физиологических процессов. В связи с этим воздействием экзогенных факторов среды способствует изменению количества эритроцитов в периферической крови. Это обу-

Таблица 1
Изменение гемограммы крыс при воздействии интервальной нормобарической гипоксии и в присутствии фармакокоррекции (M±m)

№ гр.	Период	Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	Эритроциты, × 10 ¹² /л	Тромбоциты 10 ⁹ /л	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %
1 группа	До воздействия	15,34±0,5	8,12 ± 0,2	954,7±41,5	153,6 ± 0,3	45,92±0,4
	После курса гипоксии	16,9 ± 0,8	7,29 ± 0,1*	1158,4±56,*	140,6±0,2*	41,8± 0,7*
2 группа	До воздействия	17,04±0,5	7,9 ± 0,06	1130,5±11,9	156,5± 0,6	45,9 ± 0,2
	После курса гипоксии +препарат	18,63±0,1*	7,7 ± 0,1	1070,5±38,4	143,3 ± 0,2*	42,5 ± 0,6

*Примечание: p — достоверность различий по критерию Стьюдента: * — p < 0,05*

словлено морфофункциональными особенностями эритроцитов, главным образом участием данных клеток в респираторной, транспортной и других функциях [8].

В процессе адаптации к гипоксии нами были отмечены следующие изменения параметров системы крови. (см. табл. 1). Реакция лейкоцитов после гипоксического воздействия выразалась в увеличении их содержания в обеих исследуемых группах: (15,34±1,4) * 10⁹/л до (16,89±1,19) * 10⁹/л; во второй группе от (17,04±0,5) * 10⁹/л до (18,63±1,2) * 10⁹/л.

Рассмотрение лейкограммы, является весьма перспективным так, как это обусловлено непосредственным участием отдельных классов лейкоцитов в поддержании гомеостатического состояния организма. Основной движущей силой лейкоцитарных сдвигов зачастую служит запуск протекторных резервов организма, вследствие чего лейкограмму широко используют для анализа неспецифической реакции адаптации. Были отмечены изменения параметров лейкоцитарной формулы. В первой группе подопытных значения содержания лейкоцитов изменяются от (15,34±1,4) * 10⁹/л до (16,89±1,19) * 10⁹/л; во второй группе от (17,04±0,5) * 10⁹/л до (18,63±1,2) * 10⁹/л.

Количество лейкоцитов после гипоксического воздействия имело тенденцию к увеличению их содержания у крыс в обеих исследуемых группах: 1 группа (гипоксия) — (16,89±1,19) * 10⁹/л; 2 группа (гипоксия+цитофлавин) — (18,63±1,2) * 10⁹/л.

Содержание эритроцитов у животных в группе 1 достоверно снижалось, от (8,12 ± 0,22) * 10¹²/л до (7,29 ± 0,12) * 10¹²/л (p ≤ 0,05), (см. табл. 1), что обусловлено активацией процессов гемолиза в движущейся крови и образованием ретикулоцитов в центральном органе кроветворения, а также гидремией — снижение содержания эритроцитов крови и преобладание жидкой части крови (плазмы). У животных второй группы изменений не отмечено, снижение содержание эритроцитов сохраняется в пределах нормативных значений (см. табл. 1). Обоснованием данного механизма является введение комплексного средства «цитофлавин», компоненты которого: янтарная кислота, рибоксин, рибофлавин и никотинамид — обладают взаимопотенцирующим действием. Янтарная кислота влияет на окислительно-восстановительные процессы коферментов НАД, а рибофлавин и никотинамид повышают ее лекарственную активность.

Таблица 2

Лейкограмма и лейкоцитарные индексы ($X \pm Sx$; $n = 15$)

Параметр	До воздействия	После воздействия гипоксии	До воздействия	После воздействия гипоксии + препарат
Лимфоциты, %	70,93±0,01	70,8±0,08	71,58±0,04	66,66±0,01*
Моноциты%	3,27±0,18	2,94±0,08*	3,03±0,02	3,1±0,03
Гранулоциты%	25,82±0,01	26,26±0,01	25,39±0,03	29,94±0,01
Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК)	0,35±0,05	0,36±0,01	0,34±0,02	0,44±0,01*
Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ)	23,45±0,01	27,8±0,07*	23,9±0,03	20,4±0,01*
Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ)	28,66±4,16	28,32±3,00	28,83±2,8	23,37±5,92

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с величинами до воздействия гипоксии

Содержание гемоглобина в крови крыс первой группы составило до экспозиции 153,6 г/л, после воздействия значение данного параметра имело тенденцию к снижению и составляло 140,6±2,0 г/л; у животных второй группы наблюдалась сходная картина изменения содержания железосодержащего белка: до воздействия 157 г/л, после — 143,3 г/л (см. табл. 1).

При анализе показателя гематокритной величины в обеих группах наблюдается сходная динамика снижения показателей до воздействия нормобарической гипоксии относительно состояния «после». У животных группы 1 — содержание гематокрита до воздействия нормобарической гипоксии составляло 45,92±1,3%, после воздействия — 41,79±0,78%. Сходные показатели имеют животные группы 2 — до воздействия 45,94±0,78%; после значение гематокритной величины снижается до 42,49±0,64% (см. табл. 1).

Показатели концентрации гемоглобина и уровня гематокрита снижались в обеих исследуемых группах после воздействия курса гипоксических тренировок, что также может говорить об изменении реологических параметров крови, в сторону увеличения жидкой части крови (плазмы).

Реакция лейкоцитарного звена после гипоксического воздействия выражалась в увеличении содержания лейкоцитов в обеих исследуемых группах. У животных 2-ой группы (гипоксия+цитофлавин) отметили снижение от (71,58±1,43) %, до (66,7±1,45) %, ($p \leq 0,05$). У крыс 1-ой группы значение данного показателя сохранялось неизменным на уровне от (71,08±1,35) % до (70,8±1,48) %.

Рассмотрение лейкограммы, является весьма перспективным так, как это обусловлено непосредственным участием отдельных классов лейкоцитов в поддержании гомеостатического состояния орга-

низма. Основной движущей силой лейкоцитарных сдвигов зачастую служит запуск протекторных резервов организма, вследствие чего лейкограмму широко используют для анализа неспецифической реакции адаптации. Были отмечены изменения параметров лейкоцитарной формулы.

В лейкограмме (табл. 2) были отмечены следующие параметров лейкоцитарной формулы. Содержание лимфоцитов в крови после воздействия гипоксии у животных 2-ой группы (гипоксия+цитофлавин) снижалось от $(71,58 \pm 1,43) \%$, до $(66,7 \pm 1,45) \%$, ($p \leq 0,05$). У крыс 1-ой группы значение данного показателя сохранялось неизменным на уровне от $(71,08 \pm 1,35) \%$ до $(70,8 \pm 1,48) \%$. Можно предположить наличие лимфопении у крыс 2-ой группы, что может быть обусловлено распадом или миграцией лимфоидных клеток, связанное с их активным использованием и ранней гибелью или уничтожением [11].

У крыс 1-ой группы отмечалось снижение содержания моноцитов с $(3,27 \pm 0,18) \%$ до $(2,94 \pm 0,08) \%$ ($p \leq 0,05$). У животных, которым вводился препарат цитофлавин перед гипоксической нагрузкой, (2 группа) не было отмечено изменения содержания моноцитов в крови.

Наблюдаемое снижение числа моноцитов у животных 1-ой группы (гипоксия) может быть обусловлено тем, что они транспортируются из периферической крови в соединительную ткань, там активно участвуют в процессах фагоцитоза.

В исследованиях по обнаружению закономерностей протекания стрессовых реакций у гибридных цыплят кросса Ломан-белый при моделировании вибрационного стресса и анализа степени резистентности организма по динамике параметров крови было обнаружено, что моноциты крови поступают в ткани организма, где дифференцируются в макрофаги, затем совместно с лимфоцитами участвуют в иммунных процессах [8]. Таким образом, при воздействии стресс-фактора дефицит лимфоцитов восполнялся моноцитами, вместе с тем интенсивность дан-

ной реакции зависела от компенсаторного резерва двух- и четырехлинейных птиц [8].

Изучение лейкоцитарных индексов при моделировании интервальных нормобарических тренировок на крысах привело к следующим изменениям:

Известно, что индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) отражает сдвиг иммунологического ответа организма. Отмеченное в проведенном нами исследовании увеличение значения данного индекса, в группе 1 значение данного параметра не изменялось ($0,35 \pm 0,05$ против $0,36 \pm 0,01$). В группе 2 отмечено увеличение индекса на $29,41\%$ ($0,34 \pm 0,02$ против $0,44 \pm 0,01$), ($p < 0,05$), что может означать напряженность реакции организма животных [2].

Равновесие между моноцитами и лимфоцитами крови выражается в индексе соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ). В 1-ой группе наблюдалось увеличение на $18,8 \%$ ($23,45 \pm 0,01$ против $27,8 \pm 0,07$), ($p < 0,05$). Во 2-ой группе отметили снижение данного индекса на 15% ($23,9 \pm 0,03$ против $20,4 \pm 0,01$), ($p < 0,05$). Данные изменения могут быть обусловлены уменьшением числа лимфоцитов и повышением количества моноцитов. Данные изменения сходны с литературными данными, что также подтверждает наше предположение [7].

Известно, что индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) отражает сдвиг иммунологического ответа организма. Отмеченное в проведенном нами исследовании увеличение значения данного индекса, может означать увеличение реактивности организма животных [2].

Соотношение клеток гранулоцитарного ряда к клеткам агранулоцитам выражено в лимфоцитарно-гранулоцитарном индексе (ИЛГ). Данный индекс показывает наличие в организме аутоинтоксикации. Выявлено увеличение индекса ИЛГ у крыс группы 2, что может говорить о появлении в организме животных эндогенной интоксикации (ЭИ).

Исходя из вышесказанного, экспериментальное воздействие гипоксии на ор-

ганизм крыс способствует изменению параметров системы крови, данные изменения можно воспринимать как реакцию на запуск механизмов адаптации на экзогенное воздействие: повышение содержания лейкоцитов, эритроцитов, уменьшение числа лимфоцитов и повышение содержания моноцитов.

Динамика изменения количества эритроцитов, гемоглобина и гематокритной величины обусловлены компенсаторными реакциями системы крови при экзогенном гипоксическом воздействии и возможными нарушениями гемодинамики.

Изменение показателей лейкоцитарных индексов говорит о повышении уровня иммунологической активности, поскольку они обуславливают механизмы организации неспецифических адаптационных процессов.

Увеличение индекса сдвига лейкоцитов (ИСЛК) в обоих исследуемых группах, а также увеличение индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), и лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса (ИЛГ) - во 2й группе животных превышающее нормативные значения является показателем активации приспособительно-компенсаторных реакции и активации адаптационного резерва организма.

ВЫВОДЫ

Анализ параметров системы крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты) и лейкоцитарных индексов в условиях экспериментального гипоксического воздействия на крысиной модели показал, что:

Воздействие экспериментальной нормобарической гипоксии приводит к снижению содержания эритроцитов в 1,1 раз у крыс первой группы, снижению гемоглобина в обеих исследуемых группах в 1,09 раз и уменьшению показателя гематокритной величины в 1,12 раз.

Сочетанное использование препарата цитофлавин и курса нормобарических гипоксических тренировок нормализует иммунометаболические нарушения, развивающиеся в условиях интервальной

нормобарической гипоксии, реализуясь через эритроцитарно-лейкоцитарный механизм.

Индекс сдвига лейкоцитов периферической крови информативно показывает изменения в иммунологической реактивности организма животных.

Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс и индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов отражают характер ответной реакции организма на экзогенный раздражающий фактор.

Non-specific protection of the body of laboratory rats under the influence of experimental hypoxia. Alistratova.F.I. - assistant of the department biochemistry and physiology FGBU "SPbGUVM"

ABSTRACT

To date, the search for the most informative and simple methods for diagnose of adaptive capabilities is an urgent problem of veterinary medicine and adaptive physiology. The direction of the animal body's response to the hypoxic factor has not been sufficiently studied. Objective: the analyze of the dynamics of changes of the main indicators in the leukogram under the influence of hypoxia, as well as the study of the role of leukocyte, indices the analysis of the level of resistance in rats. The animals were divided into two groups: in the first case, the animals were injected with cytoflavin at a dose of 135 mg/kg before the hypoxia session, and in the second case, saline was administered at an equivalent dose. The blood test was performed on a hematological automatic analyzer, and the clinical parameters of peripheral blood were determined. Mathematically, the leukogram was used to determine: the white blood cell shift index (ISLC), the lymphocyte-monocyte ratio index (ISLM), and the lymphocyte-granulocyte index (ILG). The results of the study showed that the course of hypoxia contributes to a number of changes in the blood composition, for 21 days. There was an increase in the number of white blood cells in both groups, a change in the parameters of the leukocyte formula-a decrease in the content of lymphocytes, with a simultaneous increase in the proportion of monocytes. The use of interval hypoxia caused a

decrease in the content of red blood cells in animals of the first group, a decrease in the concentration of hemoglobin and hematocrit in both groups studied. The number of platelets increased, which also indicates the start of adaptive reactions in the body of rats. The use of leukocyte indices is the assess to the level of resistance of the body and showed their high significance and informative value in modeling experimental hypoxia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авыллов Ч. Влияние стресс-факторов на резистентность организма свиней // Ветеринария с.-х. животных. — 2006. — № 3. — С. 46—47
2. Банзаракшеев В. Г. Лейкоцитарные индексы как способ оценки эндогенной интоксикации организма // Acta-BiomedicaScientifica. 2010. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/leykotsitarnye-indeksy-kak-sposob-otsenki-endogennoy-intoksikatsii-organizma> (дата обращения: 09.07.2020).
3. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. - Ростов н/Д, 1990. - 120 с.
4. Колчинская, А.З. Адаптация к гипобарической и нормобарической гипоксии, лечебное и тренирующее действие к гипобарической гипоксии / Под ред. А.З. Колчинской. — М.; Нальчик: изд-во КБНЦ РАН, 2001. — 75 с.
5. Лукьянова, Л.Д. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина. / Л.Д. Лукьянова, Э.Л. Германова, Т.А. Цыбина и др. // Бюл. эксп. биол. и мед. — 2009. — Т.148, №10. — С. 388–392
6. Скопичев, В.Г. Гипобария как способ активации кислородной емкости крови / В.Г. Скопичев, Ф.И. Алистратова, Н.Н. Богачев // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. — 2017. — №4. — С. 136–138.
7. Ткаченко Е.А., Дерхо М.А. Лейкоцитарные индексы при экспериментальной кадмиевой интоксикации мышей // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2014. № 3
8. Харлап С. Ю. Стресс-реакция как индикатор адаптационного потенциала гибридных цыплят кросса Ломан-белый: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 03.03.01 / Харлап Светлана Юрьевна—Казань, 2017. —24 с.
9. Шахматов, И.И. Гипоксическая гипоксия как фактор, активирующий систему гемостаза / И.И. Шахматов, В.М. Вдовин, Ю.А. Бондарчук, О.В. Алексеева, В.И. Киселев // Бюллетень сибирской медицины. — 2007. — №1. — С. 67–72.
10. Яблучанский, Н.И. Индекс сдвига лейкоцитов крови как маркер резистентности организма при остром воспалении / Н.И. Яблучанский, В.А. Пилипенко, П.Г. Кондратенко // Лабораторное дело, 1983. -№1. - С. 60-61
11. Cotter, PF. An examination of the utility of heterophil-lymphocyte ratios in assessing stress of caged hens. / PF .Cotter / Published by Oxford University Press on behalf of Poultry Science Association. - 2015. - 94(3). - p. 512-517.
12. Schobersberger W., Hoffmann G., Gunga H.C. Interaction of hypoxia and haemostasis — hypoxia as a prothrombotic factor at high altitude? // Wien Med. Wochenschr. 2005. 155. (7-8). 157-162.