

Особенности строения эпифиза экспериментальных животных при иммуностимуляции

А.А. Захаров, А.А. Дикая

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск, Луганская Народная Республика

АННОТАЦИЯ

Введение. В последнее время регистрируется большое количество заболеваний, связанных с нарушениями функционирования нейроэндокринно-иммунной системы, вызванными ростом психоэмоциональных нагрузок и резким ухудшением экологической обстановки. Эпифиз занимает центральное место в эндокринной и иммунной системах.

Цель исследования. Изучение структурных преобразований эпифиза при иммуностимуляции.

Материалы и методы. Исследование проведено на 60 крысах-самцах зрелого возраста репродуктивного периода массой 240–280 г. Животным экспериментальной группы ($n = 30$) вводили имунофан пятикратно на 1, 7, 15, 30 и 60-е сутки в дозе 0.7 мкг/кг массы тела. Животные контрольной группы ($n = 30$) получали 0.9% р-р NaCl в эквивалентном объеме и по той же схеме. У животных обеих групп определяли абсолютную и относительную массу эпифиза, его больший и меньший диаметр, объем, а также количественное соотношение клеток, больший/меньший диаметр и объем пинеалоцитов, больший/меньший диаметр и объем ядер пинеалоцитов.

Результаты исследования. Изменения параметров эпифиза наблюдались на 15, 30 и 60-е сутки наблюдения. Так, в экспериментальной группе больший и меньший диаметр пинеалоцитов увеличился на 3.93, 8.24, 13.15 и 7.04, 9.37, 10.54 % соответственно по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля. Аналогичные изменения отмечались для большего и меньшего диаметра ядра, как показателя функциональной активности клетки, – на 4.48, 7.23, 4.45 и 4.05, 7.66, 10.16 % соответственно.

Заключение. Полученные результаты позволяют судить об активной реакции со стороны эпифиза крыс зрелого возраста в ответ на иммуностимуляцию, вызванную применением имунофана.

Ключевые слова: эпифиз, крысы репродуктивного периода, имунофан, морфометрия, иммуностимуляция.

Образец цитирования: Захаров А.А., Дикая А.А. Особенности строения эпифиза экспериментальных животных при иммуностимуляции // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(2):54-61. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-2-54-61

Features of the epiphysis structure of experimental animals during immunostimulation

A.A. Zakharov, A.A. Dikaya

St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

ABSTRACT

Introduction. Recently, a large number of diseases associated with an impairment of the neuroendocrine-immune system caused by an increase in psycho-emotional stress and a severe environmental deterioration has been registered. The epiphysis is central to the endocrine and immune systems.

Aim. To study of structural transformations of the epiphysis during immunostimulation.

Поступила в редакцию 15.08.2022
Прошла рецензирование 20.09.2022
Принята к публикации 11.10.2022

Автор, ответственный за переписку
Дикая Алина Александровна: ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки. 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска 1Г.
E-mail: alina-wilder@mail.ru

Received 15.08.2022
Revised 20.09.2022
Accepted 11.10.2022

Corresponding author
Alina A. Dikaya: St. Luka Lugansk State Medical University, 1G, quarter of the 50th anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic.
E-mail: alina-wilder@mail.ru

Materials and methods. The study was carried out on 60 mature male rats of the reproductive period weighing 240–280 g. Animals of the experimental group ($n = 30$) were injected with imunofan fivefold on the 1st, 7th, 15th, 30th and 60th day at a dose of 0.7 $\mu\text{g/kg}$ of body weight. Animals of the control group ($n = 30$) received 0.9% NaCl in an equivalent volume and the same regimen. In animals of both groups, the absolute and relative weight of the epiphysis, its maximal and minimal diameter, volume, as well as the cell ratio, maximal/minimal diameter and volume of pinealocytes, the maximal/minimal diameter and volume of pinealocyte nuclei were determined.

Results. Changes in the parameters of the epiphysis were observed on the 15th, 30th, and 60th day the experiment. So, in the experimental group, the maximal and minimal diameter of pinealocytes increased by 3.93, 8.24, 13.15 and 7.04, 9.37, 10.54%, respectively, compared with the same indicators in the control group. Similar changes were noted for the maximal and minimal diameters of cell nuclei as an indicator of functional activity by 4.48, 7.23, 4.45 and 4.05, 7.66 and 10.16%, respectively.

Conclusion. The results obtained make it possible to judge the active reaction of the epiphysis of mature rats in response to imunofan-induced immunostimulation.

Keywords: epiphysis, rats of the reproductive period, imunofan, morphometry, immunostimulation.

Citation example: Zakharov A.A., Dikaya A.A. Features of the epiphysis structure of experimental animals during immunostimulation. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(2):54-61. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-2-54-61

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время регистрируется большое количество заболеваний, связанных с нарушениями функционирования нейроэндокринно-иммунной системы, вызванными ростом психо-эмоциональных нагрузок и резким ухудшением экологического состояния окружающей среды. Особое место занимают иммунодефицитные состояния, развитие которых связано с интенсивным влиянием неблагоприятных антропогенных факторов [1]. К настоящему времени проведено немало клинических исследований по этой теме, однако результаты изучения морфологических особенностей органов и систем в данных условиях немногочисленны [2]. Эпифиз занимает центральное место в эндокринной и иммунной системах, однако данная взаимосвязь изучена недостаточно и сведения о морфологической изменчивости органа в онтогенезе требуют актуализации и систематизации на фоне накопления большого количества экспериментальных и клинических данных. Наряду с этим сведения о качественных и количественных изменениях строения органа при изменениях состояния иммунной системы практически отсутствуют в доступной литературе.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение структурных преобразований эпифиза при иммуностимуляции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводился в осенне-зимний период на 60 крысах-самцах зрелого возраста

INTRODUCTION

Recently, a large number of diseases associated with an impairment of the neuroendocrine-immune system caused by an increase in psycho-emotional stress and a severe environmental deterioration has been registered. A special place is occupied by immunodeficiency states, the development of which is associated with the strong influence of unfavorable anthropogenic factors [1]. To date, many clinical studies were carried out on this subject but the results of studying the morphological features of organs and systems under these conditions are few [2]. The epiphysis is central to the endocrine and immune systems, however, this relationship has not been investigated enough and the information on its morphological variability in ontogenesis requires updating and classification in the setting of the accumulation of a large amount of experimental and clinical data. Along with that, the information concerning qualitative and quantitative changes in the structure of the organ with changes in the immune system state is virtually absent in the literature.

AIM OF THE RESEARCH

To study of structural transformations of the epiphysis during immunostimulation.

MATERIALS AND METHODS

The experiment was carried out in autumn-winter period on 60 mature male rats of the reproductive period weighing 240–280 g, obtained from the vivarium of the St. Luka Lugansk State Medical University. The experimental group included 30 animals (6 for each follow-up period), the control group

репродуктивного периода массой 240–280 г, полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». Экспериментальная группа включала 30 животных (по 6 на каждый срок наблюдения), аналогично была сформирована контрольная группа из 30 крыс. Иммуноактивное состояние моделировали путем введения имунофана внутримышечно пятикратно в дозе 0.7 мкг/кг массы тела [1]. Животные группы контроля получали 0.9% раствор NaCl в эквивалентном объеме по той же схеме. Животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом на 1, 7, 15, 30 и 60-е сутки наблюдения в одно и то же время суток. Забор органа осуществлялся с учетом положений Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза, а также требований и рекомендаций «Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных» [3–5]. У крыс извлекали эпифиз с последующей его фиксацией в 10% растворе нейтрального формалина и подвергали стандартной гистологической проводке. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Абсолютную массу органа измеряли с помощью аналитических весов ВЛА-200, относительную – рассчитывали путем отношения указанного параметра к массе тела животного. Объем эпифиза определяли методом вытеснения воды в градуированном цилиндре. Линейные размеры органа измеряли с помощью автоматизированного морфометрического комплекса. На морфометрическом уровне изучались больший и меньший диаметры, объем клетки и ядра, количество светлых и темных пинеалоцитов с помощью автоматизированного комплекса, включавшего микроскоп Olympus CX41 с фотоадаптером фирмы «Арстек» (Москва), с возможностью переноса полученных цифровых изображений в программу «Компас-3D» («Аскон», Санкт-Петербург) для последующих морфометрических измерений с использованием калибровочных файлов. Количество отдельных клеток рассчитывалось на стандартную единицу площади (2025 мкм²) с помощью того же программного обеспечения. Полученные данные обрабатывались с использованием программы STATISTICA v.6.0 (StatSoft Inc., USA). Проверка нормальности распределения данных проводилась с помощью критерия согласия Шапиро – Уилка. Достоверность различий между показателями определялась с помощью критериев Стьюдента и Фишера ($p < 0.05$).

($n = 30$) was similarly formed. The immunoactive state was modeled by intramuscular administering imunofan fivefold at a dose of 0.7 µg/kg of body weight [1]. Animals of the control group received 0.9% NaCl in an equivalent volume and the same regimen. The animals were decapitated under ether anesthesia on the 1st, 7th, 15th, 30th, and 60th day of the experiment at the same time of a day. Organ sampling was carried out taking into account the provisions of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the European Union Council, as well as the appropriate requirements and recommendations of Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [3–5]. The epiphysis was removed from rats with its subsequent fixation in 10% neutral formalin and standard histological processing. Sections of 5–7 µm thick were stained with hematoxylin and eosin.

The absolute weight of the organ was measured using a VLA-200 analytical balance, the relative weight was calculated using the ratio of the absolute organ weight to the body weight of an animal. The volume of the epiphysis was determined by the method of water displacement in a graduated cylinder. The linear dimensions of the organ were measured using an automated morphometric tool. With morphometric technique, we have analyzed the maximal and minimal diameters, the volume of a cell and nucleus, light and dark pinealocyte count using a hardware and software system that included an Olympus CX41 microscope with a photo adapter (Arstek, Moscow), with the possibility of transferring the digital images obtained to Compass-3D software (Ascon, St. Petersburg) for the subsequent morphometric analysis using calibration files. The number of individual cells was calculated per standard area unit (2025 µm²) using the same software. The data obtained were processed using STATISTICA v.6.0 software (StatSoft Inc., USA). Checking the normality of data distribution was carried out using the Shapiro-Wilk test. The significance of difference between the variables was determined using the Student's test and Fisher's test ($p < 0.05$).

RESULTS

The structural features of the epiphysis of mature rats in the control group, including its organometric parameters, were described in detail earlier [6].

On light microscopy the animals of the control groups showed changes in the studied parameters corresponding to the age characteristics of the organ (Table 1). Data on the experimental group of animals treated with imunofan are presented in Table 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности строения эпифиза половозрелых крыс контрольной группы, в том числе его органомерметрические показатели, были подробно описаны ранее [6].

На светооптическом уровне у животных контрольных групп отмечались изменения изученных показателей, соответствующие возрастным особенностям органа (табл. 1). Данные по экспериментальной группе животных, получавших имунофан, представлены в табл. 2.

Достоверные отличия по сравнению с данными контрольной группы наблюдались на 15, 30 и 60-е сутки наблюдения: так, больший и меньший диаметры клетки увеличивались на 3.93, 8.24, 13.15 и 7.04, 9.37, 10.54 % соответственно, аналогичные изменения отмечались для большего и меньшего диаметра ядра, как показателя функциональной активности

Significant differences in comparison with the data of the control group were observed on the 15th, 30th and 60th day of the experiment: for example, the maximal and minimal diameter of cells increased by 3.93, 8.24, 13.15 and 7.04, 9.37, 10.54%, respectively; similar changes were noted for the maximal and minimal diameter of a cell nucleus, as an indicator of functional activity of cells, by 4.48, 7.23, 4.45 and 4.05, 7.66, 10.16%, respectively. The volumetric parameters of cells and its nuclei increased by 19.13, 29.44, 38.31 and 13.11, 24.28, 33.18% compared to parameters of the control groups of animals. At the same time, on the 1st and 7th day, the parameters did not differ significantly. After the administration of imunofan, the light pinealocyte count at the same time points decreased significantly by 15.79, 22.28, 39.01%.

The epiphysis of experimental animals throughout the experiment retained typical morphological

Таблица 1. Органомерметрические показатели эпифиза и результаты морфометрического исследования пинеалоцитов эпифиза животных контрольной группы в различные сроки наблюдения ($M \pm m$)

Table 1. Organometric parameters of the epiphysis and the results of morphometric analysis of pinealocytes in control animals at different time points of the experiment ($M \pm m$)

Показатель Parameter	1-е сутки 1st day	7-е сутки 7th day	15-е сутки 15th day	30-е сутки 30th day	60-е сутки 60th day
<i>Органомерметрия (эпифиз) / Organometry (epiphysis)</i>					
Абсолютная масса, мг Absolute weight, mg	4.70 ± 0.01	4.90 ± 0.02	4.90 ± 0.03	4.80 ± 0.04	4.90 ± 0.02
Относительная масса, мг/г Relative weight, mg/g	0.018±0,03	0.020 ± 0.02	0.020 ± 0.02	0.021 ± 0.01	0.022 ± 0.01
Объем, мм ³ Volume, mm ³	13853620.29 ± 203829.65	16067264.34 ± 489922.35	16713899.62 ± 357655.22	18620653.52 ± 188354.65	19589636.05 ± 253969.22
Большой диаметр, мкм Maximal diameter, μm	348.06 ± 3.11	341.04 ± 4.57	339.07 ± 3.54	347.05 ± 5.86	342.05 ± 6.88
Меньший диаметр, мкм Minimal diameter, μm	254.10 ± 3.53	261.10 ± 3.54	264.08 ± 3.67	264.28 ± 4.37	264.10 ± 8.64
<i>Морфометрия (пинеалоциты) / Morphometry (pinealocytes)</i>					
Доля светлых пинеалоцитов, % Proportion of light pinealocytes, %	14.61 ± 0.73	13.79 ± 0.61	17.81 ± 0.34	13.16 ± 0.45	11.85 ± 0.64
Доля темных пинеалоцитов, % Proportion of dark pinealocytes, %	85.39 ± 0.87	86.21 ± 0.43	82.19 ± 0.46	86.84 ± 0.68	88.15 ± 1.08
Большой диаметр клетки, мкм Maximal diameter of cell, μm	22.12 ± 0.61	21.89 ± 0.52	28.13 ± 0.14	30.33 ± 0.29	31.46 ± 0.14
Меньший диаметр клетки, мкм Minimal diameter of cell, μm	20.37 ± 0.28	19.48 ± 0.27	22.67 ± 0.44	23.81 ± 0.37	26.08 ± 0.49
Объем клетки, мм ³ Volume of cell, mm ³	5218.67 ± 237.52	4887.41 ± 228.23	7569.57 ± 257.22	9003.05 ± 229.57	11203.98 ± 274.93
Большой диаметр ядра, мкм Maximal diameter of cell nucleus, μm	9.47 ± 0.08	9.67 ± 0.08	9.72 ± 0.11	9.94 ± 0.16	10.16 ± 0.15
Меньший диаметр ядра, мкм Minimal diameter of cell nucleus, μm	7.58 ± 0.08	7.72 ± 0.04	7.74 ± 0.03	8.03 ± 0.05	8.12 ± 0.14
Объем ядра, мм ³ Volume of cell nucleus, mm ³	284.90 ± 4.22	301.76 ± 2.87	304.89 ± 1.49	335.60 ± 0.77	350.76 ± 0.38

Таблица 2. Органометрические показатели эпифиза и результаты морфометрического исследования пинеалоцитов эпифиза животных экспериментальной группы в различные сроки наблюдения ($M \pm m$)**Table 2.** Organometric parameters of the epiphysis and the results of morphometric analysis of pinealocytes in experimental animals at different time points of the experiment ($M \pm m$)

Показатель Parameter	1-е сутки 1st day	7-е сутки 7th day	15-е сутки 15th day	30-е сутки 30th day	60-е сутки 60th day
<i>Органометрия (эпифиз) / Organometry (epiphysis)</i>					
Абсолютная масса, мг Absolute weight, mg	2.8 ± 0.05	2.76 ± 0.12	3.05 ± 0.01*	3.14 ± 0.01*	3.12 ± 0.01*
Относительная масса, мг/г Relative weight, mg/g	0.018 ± 0.0006	0.031 ± 0.0008	0.031 ± 0.0001*	0.035 ± 0.0001*	0.034 ± 0.0009*
Объем, мм ³ Volume, mm ³	13988623.96 ± 270709.44	17573614.52 ± 512187.11	21247077.78 ± 368576.09*	24334906.58 ± 173413.19*	26148399.26 ± 244243.28*
Большой диаметр, мкм Maximal diameter, μm	318.86 ± 3.66	351.97 ± 5.26	374.78 ± 6.26*	391.11 ± 1.95*	397.21 ± 0.75*
Меньший диаметр, мкм Minimal diameter, μm	289.43 ± 2.41	308.63 ± 2.42	329.06 ± 1.72*	344.73 ± 1.66*	354.56 ± 1.59*
<i>Морфометрия (пинеалоциты) / Morphometry (pinealocytes)</i>					
Доля светлых пинеалоцитов, % Proportion of light pinealocytes, %	15.65 ± 0.28	14.91 ± 0.5	15 ± 0.34*	10.23 ± 0.44*	7.23 ± 0.19*
Доля темных пинеалоцитов, % Proportion of dark pinealocytes, %	84.35 ± 0.28	85.09 ± 0.5	85.00 ± 0.34*	89.77 ± 0.44*	92.77 ± 0.19*
Большой диаметр клетки, мкм Maximal diameter of cell, μm	20.05 ± 0.54	19.77 ± 0.57	29.24 ± 0.32*	32.83 ± 0.51*	35.6 ± 0.4*
Меньший диаметр клетки, мкм Minimal diameter of cell, μm	23.08 ± 0.29	22.22 ± 0.62	24.27 ± 0.31*	26.04 ± 0.21*	28.83 ± 0.34*
Объем клетки, мм ³ Volume of cell, mm ³	5600.8 ± 244.46	5111.76 ± 246.68	9018 ± 227.06*	11653.54 ± 174.71*	15495.08 ± 347.89*
Большой диаметр ядра, мкм Maximal diameter of cell nucleus, μm	9.63 ± 0.06	9.88 ± 0.06	10.16 ± 0.01*	10.66 ± 0.01*	11.15 ± 0.01*
Меньший диаметр ядра, мкм Minimal diameter of cell nucleus, μm	7.64 ± 0.03	7.65 ± 0.02	8.05 ± 0.01*	8.65 ± 0.01*	8.95 ± 0.01*
Объем ядра, мм ³ Volume of cell nucleus, mm ³	294.46 ± 4.51	302.38 ± 2.18	344.86 ± 1.28*	417.08 ± 0.75*	467.13 ± 0.7*

* Статистически значимое отличие от значений контрольной группы ($p < 0.05$).
Statistically significant difference from the values of the control group ($p < 0.05$).

клетки, – на 4.48, 7.23, 4.45 и 4.05, 7.66, 10.16 % соответственно. Объемные параметры клетки и ее ядра возросли на 19.13, 29.44, 38.31 и 13.11, 24.28, 33.18 % относительно данных контрольных групп животных, в то же время на 1 и 7-е сутки параметры статистически значимо не различались. После применения имунофана количество светлых пинеалоцитов в упомянутые ранее сроки достоверно снизилось на 15.79, 22.28, 39.01 %.

Эпифиз животных экспериментальной группы на протяжении всего срока наблюдения сохранял типичные морфологические черты: дольчатость, спектр основных клеточных популяций. В то же время при иммуностимуляции наблюдались изменения его органометрических параметров.

features: lobulation, the spectrum of the main cell populations. At the same time, changes in its organometric parameters were observed during immunostimulation.

During morphometric analysis changes in the studied parameters were also observed after the administration of imunofan (Fig. 1).

DISCUSSION

In the literature, there are data on changes in the structure of the epiphysis caused by exogenous and endogenous influences. Some authors identify a number of factors that cause immunosuppression: pathogens, chronic stress, feeding disorders, genetic background, etc. [7]. Thus, pinealectomy leads to an impairment of immunogenesis and a change in the tissue architectonics of white pulp of the spleen, as

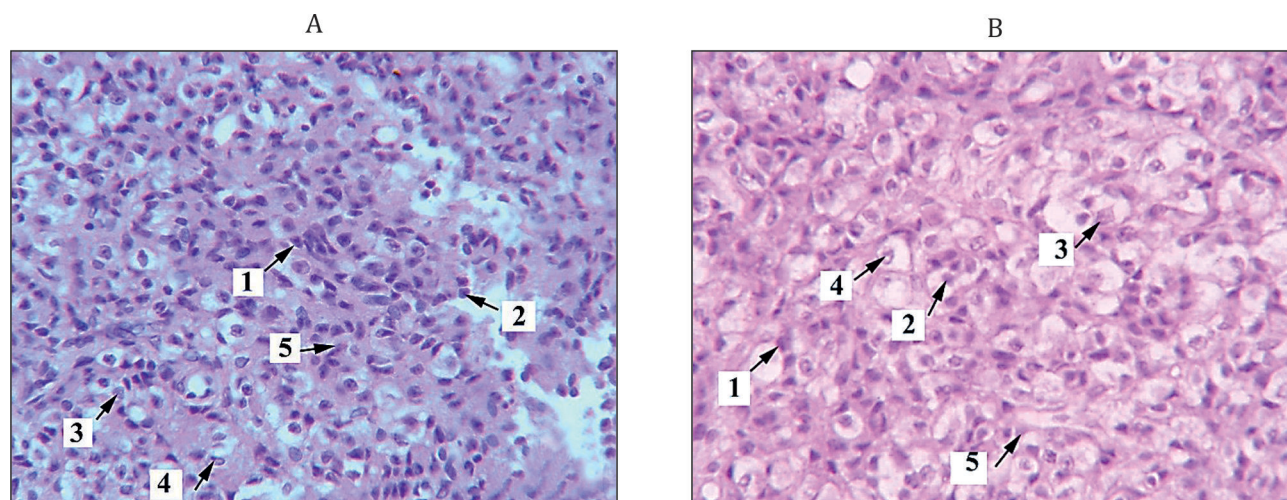


Рис. 1. Участок эпифиза крысы на 15-е сутки наблюдения: А – контрольная группа; В – экспериментальная группа (1 – темный пинеалоцит; 2 – ядро темного пинеалоцита; 3 – светлый пинеалоцит; 4 – ядро светлого пинеалоцита; 5 – мозговой песок). Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 40$

Fig. 1. The site of the rat epiphysis on the 15th day of the experiment: A – control group; B – experimental group (1 – dark pinealocyte; 2 – dark pinealocyte nucleus; 3 – light pinealocyte; 4 – light pinealocyte nucleus; 5 – acervulus). Hematoxylin-eosin staining. Magnification $\times 40$

На морфометрическом уровне также наблюдались изменения изученных показателей после применения имунофана (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе встречаются данные об изменениях строения эпифиза в результате экзо- и эндогенных воздействий. Некоторые авторы выделяют ряд факторов, вызывающих иммуносупрессию: патогены, хронический стресс, нарушения кормления, генетические аспекты и т.д. [7]. Так, эпифизэктомия приводит к нарушению иммуногенеза и изменению гистоархитектоники белой пульпы селезенки, а также повышению числа С-клеток щитовидной железы. Пептидные препараты эпифиза эпителин и эпителин в эксперименте восстанавливали гистологическую структуру селезенки после эпифизэктомии и способствовали нормализации ее иммунной функции. При этом в основе эффекта эпителина лежало изменение митотической активности лимфоцитов белой пульпы, тогда как под действием эпителина все исследуемые показатели иммуногенеза восстанавливались до контрольного уровня за счет влияния как на пролиферативную активность лимфоцитов, так и на интенсивность апоптоза [8]. В.П. Волков (2014), в подтверждение данных об изменениях строения эпифиза в результате экзо- и эндогенных воздействий, показал, что морфометрия, которая применяется на разных структурных уровнях морфологической организации организма, отвечает

well as an increase in the C-cell count of the thyroid gland. The peptide preparations, epithalamin and epithalon in the experiment recovered the histological structure of the spleen following pinealectomy and contributed to the normalization of its immune function. At the same time, the effect of epithalon was based on a change in the mitotic activity of lymphocytes of the white pulp, while under epithalamin, all the studied parameters of immunogenesis were restored to the control level due to the influence both on the proliferative activity of lymphocytes and on the intensity of apoptosis [8]. Volkov (2014), in confirmation of data on changes in the structure of the epiphysis as a result of exogenous and endogenous influences, showed that morphometry which is used at different levels of structural organization of the body, meets the requirements of modern evidence-based medicine and allows to objectify the results obtained, great importance is also attached to the ratio and total count of both light and dark pineal cells, the latter being considered as the most functionally active cellular elements [9]. With regard to the immune function, it was found that in adult and old mice, under the action of the epiphysis peptide drug, T and B cell immunity is activated, the titer of thymic serum factor, the titer of thymosin components, as well as the colony-stimulating activity of splenocytes in pinealectomized rats increase in the serum [10].

CONCLUSION

The study allows us to draw the following conclusions:

требованиям современной доказательной медицины и позволяет объективизировать полученные результаты, также придается большое значение соотношению и общему количеству и светлых и темных пинеальных клеток, причем вторые рассматриваются как наиболее функционально активные клеточные элементы [9]. В отношении иммунной функции установлено, что у взрослых и старых мышей под действием пептидного препарата эпифиза стимулируется Т- и В-клеточный иммунитет, в сыворотке растет титр тимического сывороточного фактора, титр тимозиновых компонентов, а также колониестимулирующая активность спленоцитов у пинеалэктомированных крыс [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Полученные результаты свидетельствуют об активной реакции со стороны эпифиза крыс зрелого возраста в ответ на иммуностимуляцию, вызванную применением имунофана.

2. Введение препарата вызывало статистически значимое увеличение органомерических параметров эпифиза на 15, 30 и 60-е сутки наблюдения, тогда как на ранних сроках (1 и 7-е сутки) достоверных отличий от данных контрольной группы установлено не было, что можно объяснить фармакодинамическими особенностями препарата.

3. Данные морфометрического исследования показали однонаправленную реакцию эпифиза на клеточном и органном уровне в целом, что позволяет говорить о его комплексном ответе на

1. The results obtained indicate an active reaction from the epiphysis of mature rats in response to immunostimulation caused by the use of imunofan.

2. The drug administration caused a statistically significant increase in the organometric parameters of the epiphysis on the 15th, 30th and 60th day of the experiment, while in the early periods (1st and 7th days) there were no significant differences from the data of the control group which can be explained by the pharmacodynamic features of the drug.

3. The data of the morphometric study showed the unidirectional reaction of the epiphysis at the cellular and organ levels as a whole, which allows us to speak of its comprehensive response in the setting of the immune system activation which apparently causes the proliferation of pinealocytes and a change in their functional activity.

4. The results obtained are of interest in terms of further study of the epiphysis structure under immunosuppression.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

фоне активизации иммунной системы, вызывающей, по-видимому, пролиферацию пинеалоцитов и изменение их функциональной активности.

4. Полученные результаты представляют интерес в плане дальнейшего изучения строения эпифиза в условиях иммуносупрессии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баринский И.Ф., Лазаренко А.А., Алимбарова Л.М. Изучение эффективности использования отечественных иммуномодуляторов, а также сочетанного их действия со специфическими вакцинами при экспериментальных арбовирусных инфекциях // Иммунология. 2012;33(4):181-183.
2. Бобрышева И.В. Иммуномодулятор «Имунофан» влияет на клеточный состав морфофункциональных зон тимуса крыс и замедляет его возрастную инволюцию // Вестн. РГМУ. 2016;3:38-42.
3. Этические вопросы использования животных в учебной работе и научных исследованиях: тез. докл. Белорусско-Британского симпозиума (Минск, 16–18 октября 1997 г.). Минск, 1998. 28 с.
4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purpose. Council of Europe. Strasbourg, 1986. URL: <https://rm.coe.int/168007a67b> (дата обращения: 12.01.2023).

REFERENCES

1. Barinsky I.F., Lazarenko A.A., Alimbarova L.M. Efficacy of combined application of the home-manufactured immunomodulators and the specific inactivated vaccines under experimental arbovirus infections. *Immunologiya*. 2012;33(4):181-183. (In Russ.)
2. Bobrysheva I.V. Immunomodulator Imunofan affects cell profile of morphofunctional zones of rat thymus and delays its age-related involution. *Bulletin of RSMU*. 2016;3:38-42. (In Russ.)
3. *Ethical Issues of the Use of Animals in Educational Work and Scientific Research: Abstracts of Belarusian-British Symposium (Minsk, October 16–18, 1997)*. (1998). Minsk, 28 p. (In Russ.)
4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purpose. Council of Europe. Strasbourg, 1986. URL: <https://rm.coe.int/168007a67b> (accessed 12.01.2023).
5. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. (2010). Washington, D.C.: National Academies Press. 220 p.

5. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington, D.C.: National Academies Press, 2010. 220 p.
6. Захаров А.А., Дикая А.А. Органометрические особенности эпифиза белых крыс при иммуносупрессии // Морфолог. альманах им. В.Г. Ковешникова. 2021;19(2):53-57.
7. Борисов Н. Иммуномодуляторы. Укрепляем здоровье животных и птицы // Эффективное животноводство. 2021;2(168):42-45.
8. Линькова Н.С., Хавинсон В.Х., Трофимов А.В., Дудков А.В. Компенсаторное действие пептидов эпифиза на органы иммунной и эндокринной систем у эпифизэктомизированных крыс // Науч. ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. 2011;4-1(99):81-85.
9. Волков В.П. Функциональная морфология пинеальной железы при антипсихотической терапии // Universum: Медицина и фармакология. 2014;9(10):1.
10. Каладзе Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина // Здоровье ребенка. 2010;2(23):156-166.
6. Zakharov A.A., Dikaya A.A. Organometric features of the pineal gland of white rats at immunosuppression. *Morphological Almanac named after V.G. Koveshnikov*. 2021;19(2):53-57. (In Russ.)
7. Borisov N. Immunomodulators. Improving the health of farm animals and poultry. *Effective Animal Breeding*. 2021;2(168):42-45. (In Russ.)
8. Linkova N.S., Khavinson V.Kh., Trofimov A.V., Dudkov A.V. Peptides of pineal gland restored function of immune and endocrine systems in pinealectomized rats. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2011;4-1(99):81-85. (In Russ.)
9. Volkov V.P. The functional morphology of the pineal gland at the antipsychotic therapy. *Universum. Medicine and Pharmacology*. 2014;9(10):1. (In Russ.)
10. Kaladze N.N., Soboleva Ye.M., Skromnaya E.M. Results and perspectives of study of physiological, pathogenetic and pharmacological effects of melatonin. *Child Health*. 2010;2(23):156-166. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Захаров Алексей Александрович – д-р мед. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск, Луганская Народная Республика. ORCID: 0000-0002-7377-2891.

Дикая Алина Александровна – ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск, Луганская Народная Республика. ORCID: 0000-0002-6282-0966.

ABOUT THE AUTHORS

Alexey A. Zakharov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic. ORCID: 0000-0002-7377-2891.

Alina A. Dikaya – Assistant, Department of Microbiology and Virology, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic. ORCID: 0000-0002-6282-0966.