



Биолог. журн. Армении, 4 (72), 2020

СЕЗОННЫЕ РАЗЛИЧИЯ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ И МЕЛАТОНИНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

Р.В. ЯНКО

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины
biolag@ukr.net

Целью данной работы было сравнение влияния комбинированного воздействия интервальной нормобарической гипоксии и мелатонина в разные сезоны года на морфофункциональное состояние щитовидной железы (ЩЖ) спонтанно-гипертензивных крыс. Исследование выполнено на 48 крысах-самцах линии SHR. Гипоксическую газовую смесь (12 % O₂ и 88 % N₂) ежедневно подавали подопытным животным в прерывистом режиме: 15 минут деоксигенация / 15 минут реоксигенация в течение 2 часов. Мелатонин вводили перорально в дозе 5 мг/кг в 10.00 ч. Общая продолжительность эксперимента составила 28 дней. Гистологические препараты готовили по стандартной методике. Гистоморфометрию цифровых изображений препаратов проводили с помощью компьютерной программы “Image J”. Показано, что ЩЖ крыс по-разному реагировала на комбинированное воздействие интервальной гипоксии и мелатонина в разное время года. Признаки активности железы усилились после воздействия гипоксии и мелатонина весной. Об этом свидетельствует меньшая площадь фолликулов и коллоида, большее количество тиреоцитов в фолликуле, меньшее количество межфолликулярной соединительной ткани по сравнению с контролем. Пролонгированное воздействие интервальной гипоксии и мелатонина осенью, наоборот, увеличило площадь фолликулов, коллоида, внутренний диаметр фолликулов, снизило фолликулярно-коллоидный индекс и увеличило индекс накопления коллоидов. Это свидетельствует о снижении активности ЩЖ. Таким образом, весной морфофункциональная активность ЩЖ умеренно повышается, а в осенний период, наоборот, снижается.

Интервальная гипоксия – мелатонин – щитовидная железа – гипертензивные крысы

Սույն աշխատանքի նպատակն է եղել համեմատել ինտերվալային նորմոբարիկ հիպոքսիայի և մելատոնինի համակցված ազդեցությունը հիպերտենզիվ առնետների վահանաձև գեղձի մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի վրա՝ տարվա տարբեր եղանակներին: Հետազոտությունն իրականացվել է SHR գծային 48 արական սեռի առնետների վրա: Փորձակենդանիներին ամեն օր ընդհատվող կարգով տրվել է հիպոքսիկ /թթվածնաբաղադրյալի/ գազային խառնուրդ (12% O₂ և 88% N₂)՝ 15 րոպե դեօքսիգենացում / 15 րոպե ռեօքսիգենացում 2 ժամվա ընթացքում: Մելատոնինը տրվել է պերորալ եղանակով՝ 5 մգ / կգ չափաբաժնով՝ առավոտյան 10:00-ին: Փորձի ընդհանուր տևողությունը կազմել է 28 օր: Հյուսվածքաբանական պատրաստուկները պատրաստվել են ստանդարտ մեթոդով: Պատրաստուկների թվային պատկերների հիստոմորֆոմետրիան իրականացվել է Image J համակարգչային ծրագրով: Ցույց է տրվել, որ առնետների վահանաձև գեղձը տարբեր կերպ է արձագանքում տարվա տարբեր ժամանակահատվածներում ինտերվալային հիպոքսիայի և մելատոնինի համատեղ ազդեցությանը: Գեղձի գործունեության ակտիվացումը դիտվել է զարնանը՝ ֆոլիկուլների և հիպոքսիայի և մելատոնինի ազդեցությունից հետո: Այդ մասին էին վկայում փորձակենդանիների վահանաձև գեղձում ֆոլիկուլների և կոլոիդի ավելի փոքր մակերեսները, ֆոլիկուլում թիրոցիտների ավելի մեծ բնակությունը և միջֆոլիկուլային շարակցական հյուսվածքի ավելի փոքր բնակությունը ստուգիչ կենդանիների համեմատ: Աշնանը, հիպոքսիայի և մելատոնինի երկարատև ինտերվալային ազդեցության արդյունքում, ընդհակառակը, դիտվել է ֆոլիկուլ-

ների և կոլոիդի մակերեսի մեծացում, ֆոլիկուլների ներքին տրամագիծը մեծացել է, նվազել է ֆոլիկուլային-կոլոիդային ինդեքսը և աճել կոլոիդների կուտակման ինդեքսը: Այդ փոփոխությունները վկայում են վահանաձեւ գեղձի գործունեության ակտիվության նվազման մասին: Այսպիսով, գարնանը վահանաձեւ գեղձի մորֆոֆունկցիոնալ ակտիվությունը չափավոր ավելանում է, իսկ աշնանը, ընդհակառակը, նվազում:

Ինտերվալային թթվածնաբաղձ – մելատոնին – վահանաձեւ գեղձ – հիպերտենզիվ առնետներ

The aim of this work is to compare the effect of the combination influence of interval normobaric hypoxia and melatonin in different seasons of the year on the morphofunctional state of the hypertensive rats' thyroid gland. The study was carried out on 48 male rats of the SHR line. The hypoxic gas mixture (12 % O₂ and 88 % N₂) was daily given to experimental animals in intermittent mode: 15 minutes deoxygenation / 15 minutes reoxygenation for 2 hours. Melatonin was administered orally in a dose of 5 mg / kg at 10.00 a.m. The total duration of the experiment was 28 days. Histological preparations were prepared according to a standard methodic. Histomorphometry of the digital images of preparations was carried out using the computer program "Image J". It was shown that the thyroid gland of rats reacted differently to the combined effects of intermittent hypoxia and melatonin at different seasons. So the signs of the gland activity were increased after influence of hypoxia and melatonin in spring. It was evidenced by a smaller area of follicles and colloid, a more thyrocytes in the follicle, less interfollicular connective tissue compared to control. The prolonged exposure to interval hypoxia and melatonin in autumn, on the contrary, increased the area follicles, internal diameter of the follicles, decreased the follicular-colloidal index and increased the colloid-accumulation index. This indicated a decrease in the activity of the thyroid gland. Thus, in the spring, the morphofunctional activity of the thyroid gland is moderately increased, and in the autumn period, on the contrary, decreases.

Interval hypoxia – melatonin – thyroid gland – hypertensive rats

Артериальная гипертензия остается одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем. Это связано как с широким распространением этой патологии, так и с тем, что повышенное давление способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, которые приводят к высокой смертности. В большинстве стран мира около 50 % населения в возрасте старше 60 лет страдают повышенным артериальным давлением [16]. Взаимосвязь между щитовидной железой (ЩЖ) и артериальной гипертензией очень тесная. Повышение артериального давления может наблюдаться под влиянием тиреоидных гормонов. Если в работе железы происходят нарушения, то это часто приводит к развитию гипертонии. С другой стороны, при длительной и стойкой артериальной гипертензии в ЩЖ могут возникать необратимые морфологические изменения, приводящие к существенному снижению ее функциональной активности [17]. В связи с этим возрастает актуальность разработки новых эффективных методов профилактики и лечения нарушений функций ЩЖ при наличии артериальной гипертензии. Считают, что одним из таких методов может быть использование нормобарической гипоксии и мелатонина.

Интервальная нормобарическая гипоксия (ИНГ) широко используется в современной медицинской практике для лечения и профилактики ряда заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и иммунной систем, а также для повышения физической выносливости и адаптационных возможностей организма [1].

Мелатонин регулирует метаболические, иммунные и регенераторные процессы, участвует в механизмах терморегуляции и старении. Известно, что мелатонин реализует свое действие с помощью других желез внутренней секреции, главным образом через тиреоидные гормоны [18].

Научные работы, посвященные влиянию ИНГ или мелатонина на функциональную активность ЩЖ, малочисленные и часто имеют неоднозначные результа-

ты [3, 4, 12]. Это может быть связано с использованием в экспериментах животных разных линий и возраста, различиями в режимах подачи ИНГ, влияния гипоксии в условиях гипо- или нормобарии, дозировкой мелатонина, сезонностью и продолжительности проведения экспериментов и др. Большинство исследований по данной проблеме проведено на нормотензивных крысах линии Вистар [3, 9]. Работ, в которых бы исследовалось сочетанное влияние ИНГ и мелатонина на состояние железы у животных или людей с артериальной гипертензией нами не обнаружено, что позволяет считать исследования в этом направлении актуальным.

Цель работы – исследовать и сравнить сочетанное влияние ИНГ и мелатонина на морфологические изменения ЩЖ спонтанно-гипертензивных крыс в разные сезоны года.

Материалы и методы. Исследование проведено на 48 спонтанно-гипертензивных (линия SHR) крысах-самцах в весенний (апрель) и осенний (октябрь) периоды года. К концу эксперимента возраст животных составил 4 месяца. Артериальное давление у крыс измеряли в условиях вивария неинвазивным методом на хвостовой артерии. Все измерения проводили с помощью сфигмоманометра (S-2 “SHE” Германия). В эксперимент брали крыс линии SHR с систолическим давлением не ниже 145 мм рт. ст.

Крыс разделили на 4 группы: I и III – контрольные животные, II и IV – крысы, подвергавшиеся сочетанному воздействию ИНГ и мелатонина в весенний и осенний периоды года соответственно. Животные обеих групп находились в унифицированных условиях со стандартным рационом питания. Для проведения ежедневных сеансов гипоксического воздействия крыс помещали в герметичную камеру, в которую подавали гипоксическую газовую смесь (12 % кислорода в азоте) в прерывистом режиме (15 минут деоксигенация / 15 минут реоксигенация в течение 2 часов) с помощью мембранного газораспределительного элемента. Другое время суток (22 часа) крысы дышали атмосферным воздухом. Подопытным животным также ежедневно перорально вводили экзогенный мелатонин (“Unipharm Inc., США”) в 10.00 в дозе 5 мг / кг. Длительность эксперимента составляла 28 суток. Крыс декапитировали под легким эфирным наркозом. Исследования проводили согласно с положениями “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей” (Страсбург, 1985).

Из ткани ЩЖ изготавливали гистологические препараты по стандартной методике: фиксировали в жидкости Буэна, обезживали в спиртах возрастающей концентрации (от 70 до 96°) и диоксане. Полученные образцы заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-6 мкм, изготавливали на санном микротоме, окрашивали гематоксилином Бемера и эозином. Для визуализации элементов соединительной ткани применяли методы двух- и трехцветной окраски по Ван-Гизону и Массону [5]. С использованием цифровой камеры микропрепараты фотографировали на микроскопе “Nicon” (Япония). Морфометрию осуществляли с помощью компьютерной программы “Image J”.

На гистологических срезах ЩЖ измеряли площадь поперечного сечения фолликулов, коллоида и фолликулярного эпителия, определяли внешний и внутренний диаметры фолликулов, измеряли высоту фолликулярного эпителия и ширину прослоек междольевой, междольковой и междольковой соединительной ткани, подсчитывали количество тиреоцитов в фолликуле. Определяли фолликулярно-коллоидный индекс и индекс накопления коллоида [7].

Статистическую обработку осуществляли методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Нормальность распределения цифровых массивов проверяли по критерию Пирсона. При нормальности распределения для оценки коэффициента различий достоверности разницы между контрольными и подопытными группами, использовали t-критерий Стьюдента. Разногласия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты наших исследований показали наличие ярко выраженных гистоморфометрических различий в ЩЖ контрольных крыс линии SHR в зависимости от сезона. Осенью ЩЖ имела достоверно меньшую площадь фолликулов и коллоида на 26 и 45 % соответственно, меньший внеш-

ний и внутренний диаметр фолликулов на 15 и 28 % соответственно, большую высоту тиреоцитов на 15 %, более высокий фолликулярно-коллоидный индекс на 67 % и меньший индекс накопления коллоида на 37 % по сравнению с такими же показателями железы контрольных животных весной. В железе оценивали состояние не только паренхиматозных элементов, но и состояние соединительной ткани. Установлено, что осенью ЩЖ имеет достоверно большую ширину междолевой и междольковой соединительной ткани на 22 и 44 % соответственно, и меньшую ширину междольковой соединительной ткани на 21 % по сравнению с весной (табл. 1). Полученные данные позволяют сделать вывод, что функциональная активность ЩЖ осенью была значительно выше, чем весной. Эти морфофункциональные различия ЩЖ следует учитывать при проведении экспериментальных исследований в разное время года.

Таблица 1. Морфометрические показатели щитовидной железы ($M \pm m$; $n=12$)

Показатели	Весна		Осень	
	Контроль	Гипоксия + Мелатонин	Контроль	Гипоксия + Мелатонин
Площадь, мкм^2 :				
фолликула	2793 $\pm$ 85	2462 $\pm$ 103*	2062 $\pm$ 68**	2429 $\pm$ 92*
коллоида	1362 $\pm$ 86	1161 $\pm$ 80*	751 $\pm$ 10**	933 $\pm$ 23*
фолликулярного эпителия	1431 $\pm$ 96	1301 $\pm$ 99	1311 $\pm$ 71	1496 $\pm$ 72*
Диаметр фолликула, мкм				
внешний	57,0 $\pm$ 2,8	56,4 $\pm$ 1,3	48,7 $\pm$ 1,8**	53,7 $\pm$ 1,3
внутренний	39,6 $\pm$ 1,5	38,2 $\pm$ 1,2	28,7 $\pm$ 1,6**	32,7 $\pm$ 1,1*
эффективный	65,7 $\pm$ 3,0	65,5 $\pm$ 1,7	58,7 $\pm$ 1,9	64,2 $\pm$ 1,5
Высота тиреоцитов, мкм	8,7 $\pm$ 0,3	9,1 $\pm$ 0,5	10,0 $\pm$ 0,4**	10,5 $\pm$ 0,3
Количество тиреоцитов в фолликуле, шт	19,9 $\pm$ 0,3	22,6 $\pm$ 0,4*	19,6 $\pm$ 0,3	19,4 $\pm$ 0,3
Фолликулярно-коллоидный индекс	1,05 $\pm$ 0,08	1,12 $\pm$ 0,04	1,75 $\pm$ 0,11**	1,60 $\pm$ 0,07
Индекс накопления коллоида	2,28 $\pm$ 0,14	2,10 $\pm$ 0,13	1,44 $\pm$ 0,11**	1,56 $\pm$ 0,09
Ширина прослоек соединительной ткани, мкм				
междолевой	33,1 $\pm$ 1,8	36,0 $\pm$ 2,0	40,4 $\pm$ 4,1**	26,5 $\pm$ 2,6*
междольковой	10,6 $\pm$ 0,65	10,2 $\pm$ 0,9	15,3 $\pm$ 0,6**	9,0 $\pm$ 0,4*
междольковой фолликулярной	2,3 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,1*	1,81 $\pm$ 0,16**	1,40 $\pm$ 0,08*

Примечание: * - $p < 0,05$ достоверность различий по сравнению с контролем.

** - $p < 0,05$ достоверность различий по сравнению с контролем весной.

Паренхима ЩЖ подопытных крыс после сочетанного воздействия ИНГ и мелатонина, сохранила физиологическую структуру, с четким делением на центральную и периферическую зоны. Снаружи ЩЖ была окружена капсулой из плотной фиброзной соединительной ткани, из которой соединительнотканые трабекулы проникали внутрь железы. Они несли кровеносные и лимфатические сосуды и нервы. Трабекулы разделяли паренхиму железы на дольки (рис.1).

Впервые выявлено, что ЩЖ спонтанно-гипертензивных крыс по-разному реагировала на 28-дневное сочетанное влияние ИНГ и мелатонина в разное время года. ЩЖ подопытных животных содержала фолликулы преимущественно овальной формы и разных размеров. Коллоид фолликулов железы, при совместном влиянии ИНГ и мелатонина, был умеренной плотности, реже пенистый с многочисленными вакуолями (весной) или плотный (осенью) (рис. 1). Выявлено, что ЩЖ подопытных крыс весной имела достоверно меньшую площадь фолликулов и коллоидов на 12 и 15 % соответственно по сравнению с контролем (табл.1). Это может указывать на повышение активности ЩЖ и увеличение выведения ее гормо-

нов в кровь. Воздействие ИНГ и мелатонина осенью, наоборот, достоверно увеличило площадь фолликулов и коллоида на 18 и 24 % соответственно. Железа содержит преимущественно крупные фолликулы в малоактивном состоянии из-за депонирования гормонов внутри фолликулов и увеличения объема коллоида [7].

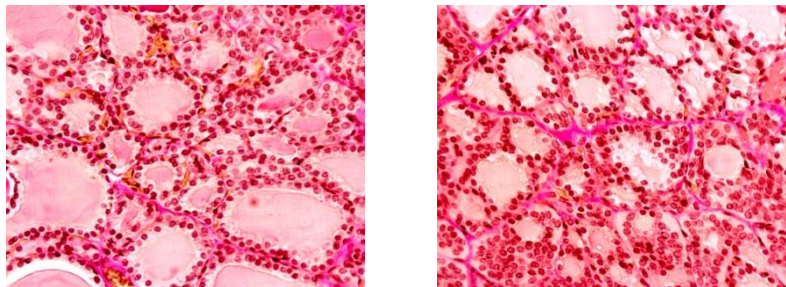


Рис.1. Микрофотографии щитовидной железы контрольной крысы (А) и крысы после сочетанного воздействия интервальной нормобарической гипоксии и мелатонина (Б) в весенний период. Окраска по методу Ван-Гизону. Увеличение 400.

Внешний и внутренний диаметры фолликулов ЩЖ подопытных крыс в весенний период был на уровне контрольных значений. После сочетанного воздействия ИНГ и мелатонина осенью наблюдали увеличение внешнего (на 10 %) и внутреннего (на 14 %, $p < 0,05$) диаметра фолликулов (табл. 1).

Форма тиреоцитов зависит от функционального состояния железы. При нормофункции они имеют кубическую форму, при гипофункции – становятся плоскими, а при гиперфункции – приобретают призматическую форму. Выявлено, что тиреоциты ЩЖ контрольных крыс имели преимущественно кубическую форму. Отмечено, что у животных весной, подвергшихся сочетанному воздействию ИНГ и мелатонина, тиреоциты имели кубическую и призматическую форму, а осенью – кубическую и плоскую форму. Среднее количество тиреоцитов в фолликуле железы у подопытных животных весной достоверно возросло на 14 %, а в осенний период не изменялось (табл.1).

Фолликулярно-коллоидный индекс или индекс активности ЩЖ (отношение площади фолликулярного эпителия к площади коллоида) у подопытных крыс весной имел тенденцию к увеличению на 7 %. Напротив, осенью он был на 9 % меньше, чем в контроле (табл.1). Как правило, функциональная активность ЩЖ прямо пропорциональна относительной площади фолликулярного эпителия и обратно пропорциональна содержанию коллоида. Фолликулярно-коллоидный индекс снижается при снижении активности железы и растет при активации секреторной активности органа.

Индекс накопления коллоидов (отношение среднего внутреннего диаметра фолликула к удвоенной высоте эпителия ЩЖ) также имел различия в зависимости от сезона воздействия ИНГ и мелатонина. Так, у подопытных крыс весной этот показатель был меньше на 8 %. Напротив, осенью он был на 8 % большим по сравнению с контрольными крысами (табл.1). Это свидетельствовало о том, что после сочетанного воздействия ИНГ и мелатонина синтетическая активность железы увеличивалась весной и снижалась осенью.

Интерфолликулярные островки ЩЖ содержат малодифференцированные (камбиальные) клетки и являются источником образования новых фолликулов. В связи с этим четко выраженная тенденция к увеличению количества интерфолликулярных островков у подопытных крыс весной может свидетельствовать об активации физиологической регенерации железы.

Щитовидная железа подопытных крыс, подвергшихся воздействию ИНГ и мелатонина весной, имела достоверно меньшую ширину прослоек межфолликулярной соединительной ткани на 30 % по сравнению с контролем. Осенью у подопытных крыс отмечали достоверно меньшую ширину прослоек междольковой, междольковой и межфолликулярной соединительной ткани на 34, 41 и 23 % соответственно (табл.1). Это свидетельствует об уменьшении количества элементов соединительной ткани в железе, что может способствовать улучшению транспортировки гормонов в кровоток.

Большинство исследований по воздействию гипоксической газовой смеси на ЩЖ проводилось в гипобарических условиях. По литературным данным, в условиях средних гор активность железы увеличивалась, но на больших высотах подавлялась [3, 19]. Показано, что в процессе адаптации к условиям высокогорья (3200 м) развивались фазные изменения функциональной активности ЩЖ. Первый – ранний этап высокогорной адаптации (1-7 дней) сопровождался повышением гормональной активности, а в следующий (30-60 дней) – происходила нормализация и торможение активности железы [6]. Другие исследователи отметили положительное влияние нормобарических гипоксических газовых смесей на функциональное состояние железы. Так, Ma Y. et al. обнаружили, что действие дозированной гипоксии (5 % O₂) усиливает синтез HIF фактора, который стимулирует синтез гормонов ЩЖ [15]. Показано увеличение экспрессии маркеров транскрипции гормонов ЩЖ и увеличение дифференцировки железы при гипоксии [20].

В большинстве публикаций показано угнетающее действие мелатонина на активность ЩЖ [10, 12]. Возрастной аспект играет важную роль при изучении влияния мелатонина на деятельность железы. Установлено, что введение мелатонина как в физиологических (0,05; 0,5 мг / кг), так и в фармакологических (2,5; 5; 10 мг / кг) дозах оказывает угнетающее действие на активность тиреоидных гормонов у молодых животных репродуктивного возраста [14]. В то время как ежедневные инъекции мелатонина старым крысам даже в физиологических дозах (0,05 и 0,5 мг / кг), напротив, стимулировали синтез и продукцию гормонов ЩЖ. При этом увеличивалось относительное количество тироцитов с диплоидными ядрами, что можно рассматривать как “омоложение” ЩЖ [4]. Такое же положительное влияние мелатонина на ЩЖ отмечали и другие исследователи [11, 13].

Ранее мы изучали состояние ЩЖ крыс линии SHR того же возраста, которые весной и осенью находились под отдельным воздействием ИНГ или мелатонина. Выявлен разнонаправленный эффект такого воздействия на структуру и морфометрические параметры функционального состояния железы в разные сезоны года. Так, 28-дневное воздействие ИНГ положительно сказалось на морфофункциональном состоянии ЩЖ весной. Об этом свидетельствовало увеличение высоты тироцитов, снижение индекса накопления коллоидов и ширины междольковых и межфолликулярных прослоек соединительной ткани в железе подопытных животных [8]. Активность ЩЖ крыс, получавших гипоксическую смесь осенью, напротив, снижалась. Изменения ЩЖ крыс, подвергшихся влиянию мелатонина, также зависели от времени года. Введение экзогенного мелатонина весной повышало активность ЩЖ, а осенью, наоборот, снижало её [2].

Таким образом, анализ результатов наших исследований позволяет предположить, что сезонные различия во влиянии ИНГ и мелатонина на морфофункциональное состояние ЩЖ спонтанно-гипертензивных крыс могут быть связаны с особенностями ее физиологической активности весной и осенью. Весной, в период пониженной активности железы, пролонгированное комбинированное воздействие ИНГ и мелатонина умеренно увеличивает ее функциональную активность. С другой стороны, осенью, в период повышенной физиологической активности ЩЖ,

влияние ИНГ и мелатонина снижают ее. Таким образом, использование периодической нормобарической гипоксии и мелатонина позволяет сгладить сезонные различия в активности ЩЖ. Однако физиологическое значение этого эффекта требует дальнейшего изучения и уточнения. Полученные данные могут иметь не только теоретическое значение, но и представлять определенный практический интерес при использовании ИНГ и мелатонина в лечебных и оздоровительных целях у пациентов с артериальной гипертензией, имеющих нарушение функции ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Березовский В.А.* Природная и инструментальная оротерапия. Донецк. Заславский А.Ю. 306 с., 2012.
2. *Березовский В.А., Янко Р.В., Левашов М.И., Литовка И.Г., Чака Е.Г.* Сезонные различия влияния мелатонина на морфофункциональное состояние щитовидной железы спонтанно-гипертензивных крыс. Росс. физиол. журн. им. М.И. Сеченова, 102, 5, с. 575-583, 2016.
3. *Васильева Е.В., Тарарак Т.Я., Васильева Н.А., Балыкин Н.В.* Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на морфофункциональные изменения щитовидной железы. Вестник ТвГУ. Серия: Биология и экология, 8, с. 8-13, 2008.
4. *Геворкян А.Р., Губина-Вакулик Г.И., Бондаренко Л.А.* Морфофункциональные изменения щитовидной железы старых крыс после курсового введения мелатонина в зависимости от времени суток. Проблемы эндокринной патологии, 4, с. 103-111, 2009.
5. *Данилов Р.К.* Руководство по гистологии. Том II. Санкт-Петербург. СпецЛит. 513 с., 2011.
6. *Калюжная Л.И.* Эндокринные механизмы адаптации организма к условиям высокогорья. Гипоксия. Адаптация. Патогенез. Клиника: Сб. под ред. Ю.Л. Шевченко. Санкт-Петербург. с. 235-265. 2000.
7. *Никишин Д.В.* Морфология и методы исследования щитовидной железы: Методические рекомендации. Пенза. Инф.- изд. центр ПГУ. 64 с., 2008.
8. *Янко Р.В.* Морфологічні відмінності щитоподібної залози спонтанно гіпертензивних щурів після впливу дозованої нормобаричної гіпоксії в різні сезони року. Ендокринологія, 22, 3, с. 273-278, 2017.
9. *Янко Р.В., Березовский В.А., Литовка И.Г., Жерноклєв У.А.* Влияние дозированной нормобарической гипоксии и мелатонина на морфофункциональное состояние щитовидной железы. Проблеми ендокринної патології, 1, с. 71-77, 2018.
10. *Baltaci A.K., Mogulkoc R., Kul A., Bediz C.S., Ugur A.* Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats. Toxicology, 195, 1, p. 69-75, 2004.
11. *Bondarenko L.A., Sotnik N.N., Chagovets E.M., Sergienko L.Yu., Cherevko A.N.* Intensity of in vitro incorporation of 3H-melatonin in the thyroid gland of rabbits with pineal gland hypofunction. Bull Exp Biol Med., 150, 6, p. 753-55, 2011.
12. *Champney T.H.* Reductions in hamster serum thyroxine levels by melatonin are not altered by changes in serum testosterone. Gen.Comp.Endocrinol., 123, 2, p. 121-126, 2001.
13. *Dzerzhynsky M.E., Gorelikova O.I., Pustovalov A.S.* The interaction of the thyroid gland, pineal gland and immune system in chicken. Reprod Biol. 6, 2, p. 79-85, 2006.
14. *Gevorkyan A.R.* Chronobiological features of the effect of exogenous melatonin on hormone thyroid activity in young rats. Journal of Education, Health and Sport, 6, 10, p. 547-556, 2016. doi: dx.doi.org/10.5281/zenodo.167878
15. *Ma Y., Freitag P., Zhou J., Brüne B., Frede S., Fandrey J.* Thyroid hormone induces erythropoietin gene expression through augmented accumulation of hypoxia-inducible factor-1a. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 287, 3, p. 600-607, 2004.
16. *Madhur M.S., Maron D.J.* Hypertension treatment & management. Medscape [serial online], 2014. Available at <http://www.medicine.medscape.com/article/241381>.

17. Mazza A., Beltramello G., Armigliato M., Montemurro D., Zorzan S., Zuin M., Rampin L., Marzola M.C., Grassetto G., Al-Nahhas A., Rubello D. Arterial hypertension and thyroid disorders: what is important to know in clinical practice? *Ann Endocrinol (Paris)*, 72, 4, p. 296-303, 2011. doi: 10.1016/j.ando.2011.05.004.
18. Lewinski A., Karbownik M. REVIEW. Melatonin and the thyroid gland. *Neuro Endocrinol Lett.*, 23, 1, p. 73-78, 2002.
19. Sawhney R.C., Malhotra A.S. Thyroid function during intermittent exposure to hypobaric hypoxia. *International Journal of Biometeorology*, 34, 3, p. 161-163, 1990.
20. Yipeng Yang, Yunshu Lu, Tong Chen, et al. Hypoxia promotes thyroid differentiation of native murine induced pluripotent stem cells. *Int. J. Dev. Biol.*, 60, 4-6, p. 85-93, 2016. doi: 10.1387/ijdb.160083yy.

Поступила 16.09.2020