

М. В. Панчишин, О. М. Радченко

Стан периферичної крові та органів імунної системи при різних адаптаційних реакціях в експерименті

Типы адаптационных реакций, массы тимуса, селезенки, надпочечников, гистология и морфология тимуса изучены у 79 здоровых крыс-самцов, которые получали один из препаратов (сульфален, пентоксил, аспирин, ибупрофен) и у 20 контрольных животных. Установлено, что реакция спокойной активации встречалась у 24% животных, повышенной активации – у 22%, ориентировки – у 20%, неполноценная адаптация – у 23%, стресс – у 6%, переактивация – у 5%. Для каждого типа адаптационной реакции характерны определенные изменения иммунокомпетентных органов, надпочечников и периферической крови. Адаптационные реакции спокойной и повышенной активации следует считать благоприятными в плане резистентности организма, потому что их образование характеризуется увеличением масс и морфологическими признаками активации органов иммунной системы и преимуществом минералокортикоидной функции надпочечниковых желез над глюкокортикоидной. Морфологические изменения тимуса при реакциях преактивации, стресса и неполноценной адаптации позволяют считать их фоном образования патологических процессов.

ВСТУП

На сукупність факторів зовнішнього та внутрішнього середовищ кожний живий організм реагує утворенням загальної неспецифічної адаптаційної реакції, яка забезпечує функціональну стабільність навіть при розвитку патологічного процесу [6]. Залежно від стану організму та сили діючих факторів розвивається стрес [8, 9], або реакції орієнтування, активації, переактивації [1]. Абсолютна лейкопенія та відмінні від інших реакцій кореляційні зв'язки тимуса, селезінки, надниркових залоз з показниками периферичної крові [4] дозволяють допускати існування реакції неповноцінної адаптації. На формування загальних неспецифічних адаптаційних реакцій впливають біологічні (мікроорганізми, стан макроорганізму), фізичні (температура, вологість, опромінення тощо), хімічні (харчування, міючі засоби тощо) фактори. Не виключається розвиток адаптаційних реакцій саме під впливом медикаментів [1].

© М. В. Панчишин, О. М. Радченко

Метою нашого дослідження було вивчення типів адаптаційних реакцій і змін імункомпетентних органів, які виникають у тварин у відповідь на дію медикаментозних препаратів найбільш широко розповсюджених груп: нестероїдні протизапальні засоби, сульфаніламіди, адаптогени.

МЕТОДИКА

Експерименти проведено на 99 щурах-самцях масою $254 \text{ г} \pm 6 \text{ г}$ віком 2,5 міс з дотриманням „Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин”. Щурів було поділено на п'ять груп. Тваринам чотирьох дослідних груп до їжі додавали у вигляді хлібних кульок один з препаратів: пентоксил 1 г, аспирин 4 г, ібупрофен 0,8 г, сульфален 0,2 г (з розрахунку середньої добової дози на кілограм маси). Контрольну групу склали 20 щурів, які знаходилися за однакових умов віварію з дослідними, але не отримували жоден з препаратів. У кінці досліду у тварин під ефірним

наркозом брали кров з хвостової вени. Тварин декапітували та вилучали тимус, селезінку, надниркові залози. Визначали масу органів. Із тимуса за стандартною методикою виготовляли гістологічні препарати для мікроскопічного та морфометричного дослідження, яке включало визначення товщини кіркового та мозкового шарів часточки та їх співвідношення.

Типи адаптаційних реакцій визначали за методом Гаркаві із співавт. [1]. Індекс адаптації вираховували як відношення відносної кількості лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофілів. Цифрові результати обчислено за критеріями Стьюдента – Фішера для середніх арифметичних [2].

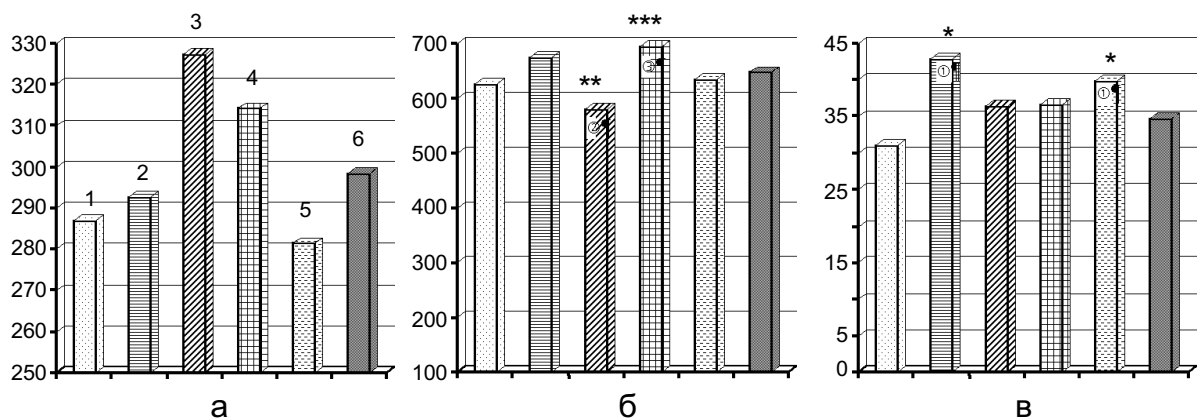
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Незважаючи на однакові умови проведення експерименту через 2 тиж спостерігалися різні адаптаційні реакції. Найчастіше зустрічались реакції активації – спокійної (24%) та підвищеної (22%). Реакція орієнтування була виявлена у 20% щурів, неповноцінна адаптація – у 23%, стрес – у 6% тварин, переактивація у 5%. У тварин, які не отримували жоден з препаратів з однаковою частотою зустрічались реакції спокійної та підвищеної активації (35 і 40%). Лише в одній тварині сформувався реакція орієнтування та у одної – стрес-реакція. Реакції переактивації та

неповноцінної адаптації не зустрічались у контрольній групі, а формувалися лише під дією медикаментів.

У 18 щурів (20%) було виявлено реакцію орієнтування, яка характеризується незначним підвищенням продукції як глюко-, так і мінералокортикоїдів, помірним підвищенням активності тиміко-лімфатичної системи [1]. Показники периферичної крові тварин з реакцією орієнтування суттєво не відрізнялися від норми. Число лімфоцитів знаходилося у межах нижньої половини норми 45 – 60%, а сегментоядерних нейтрофілів – верхньої половини норми, яка коливається від 30 до 45%. Індекс адаптації був досить низьким (табл. 1). Кількість еозинофілів у цій групі була максимальною ($2,3\% \pm 0,5\%$). Враховуючи, що лімфоцити знаходяться у прямому зв'язку з продукцією мінералокортикоїдів, а еозинофіли – у зворотному зв'язку зі вмістом глюкокортикоїдів [1], низьке, у межах норми, число лімфоцитів і досить високе еозинофілів можуть свідчити, що при реакції орієнтування продукція цих гормонів не активується.

У щурів з реакцією орієнтування спостерігалися мінімальні маси тимуса та надниркових залоз (рис. 1), співвідношення кіркового та мозкового шарів частки тимуса перевищувало значення цього показника лише при стрес-реакції (табл. 2). Гістологічно змін не виявлено: тимус зберігав звичайну часточкову



Маси тимуса (а), селезінки (б), надниркових залоз (в) при різних адаптаційних реакціях в експерименті на щурах: 1 - орієнтування, 2 – спокійна активація, 3 – підвищена активація, 4 – переактивація, 5 – неповноцінна адаптація, 6 – стрес (P < 0,005 з реакцією орієнтування - *, спокійною активацією - **, підвищеною активацією - ***).

Таблиця 1. Показники периферичної крові щурів при різних типах адаптаційних реакцій

Показник	Контроль	Орієнтування	Спокійна активація	Підвищена активація	Переактивація	Неповноцінна адаптація	Стрес
Лейкоцити							
10 ⁹ /л	10,61±0,47	9,8±0,45	10,3±0,4	10,2±0,4	9,5±0,6	6,4±0,1 ①②③	18,4±1,3 ①②③④⑤
Індекс адаптації							
ум.од.	3,43±0,3	1,7±0,1	2,9±0,1 ①	4,7±0,3 ①②	8,9±1,6 ①②③	3,1±0,3 ①③④	1,8±0,2 ②③④⑤
Паличкоядерні нейтрофіли							
%	5,4±0,6	5,9±0,7	5,4±0,6	4,0±0,5 ①	2,2±0,7 ①②	5,5±0,5 ③	8,3±1,0 ②③④⑤
10 ⁹ /л	0,57±0,08	0,57±0,07	0,55±0,06	0,41±0,05 ①②	0,22±0,07 ①②	0,35±0,03 ①②	1,48±0,3 ①②③④⑤
Сегментоядерні нейтрофіли							
%	20,0±1,3	33,8±1,4	23,0±0,8 ①	16,95±0,8 ①②	10,2±1,1 ①②③	25,1±2,2 ①③④	31,3±2,1 ②③④
10 ⁹ /л	2,14±0,18	3,31±0,22	2,36±0,12 ①	1,73±0,11 ①②	0,99±0,15 ①②③	,61±0,15 ①②④	5,87±0,81 ①②③④⑤
Лімфоцити							
%	68,6±1,5	54,8±1,0	64,9±0,6 ①	74,5±0,6 ①②	84,0±1,8 ①②③	65,3±2,2 ①③④	54,0±1,9 ②③④⑤
10 ⁹ /л	7,27±0,33	5,00±0,25	6,66±0,25 ①	7,62±0,30 ①②	7,91±0,38 ①②	4,13±0,15 ①②③④	9,87±0,71 ①②③④⑤
Еозинофіли							
%	1,5±0,4	2,3±0,5	2,2±0,5	2,05±0,5	1,2±0,2	1,5±0,4	1,8±0,5
10 ⁹ /л	0,16±0,05	0,23±0,05	0,22±0,05	0,21±0,05	0,11±0,02 ①	0,09±0,02 ①②③	0,35±0,10 ④⑤
Моноцити							
%	4,4±0,7	3,1±0,5	4,6±0,6	2,5±0,5 ②	2,4±0,4 ②	2,6±0,3 ②	4,5±0,9
10 ⁹ /л	0,46±0,07	0,31±0,05	0,47±0,06	0,26±0,05 ②	0,23±0,04 ②	0,20±0,03 ②	0,80±0,14 ①②③④⑤

Примітка. Тут і в табл. 2 розбіжність істотна ($P < 0,05$) порівняно з реакцією орієнтування ①, з реакцією спокійної активації ②, з реакцією підвищеної активації ③, з переактивацією ④, з неповноцінною адаптацією ⑤

будову без ознак атрофії або гіперсекреції.

Згідно з отриманими результатами можна вважати реакцію орієнтування фізіологічною для здорового організму.

Реакції активації, які поділяються на спокійну, підвищену та переактивацію, характеризуються збільшенням продукції мінералокорти-коїдних гормонів при незміненому вмісті

Таблиця 2. Морфометрія тимуса при різних типах адаптаційних реакцій

Показник	Орієнтування	Спокійна активація	Підвищена активація	Переактивація	Неповноцінна адаптація	Стрес
Товщина шару, ум.од.						
кіркового.	2,85±0,2	3,05±0,15	2,7±0,1	2,95±0,5	2,6±0,2	2,5±0,1②
мозкового	4,3±0,2	4,7±0,3	4,1±0,1	3,3±0,2②	3,7±0,2①②	4,5±0,2⑤
Співвідношення товщин кіркового та мозгового шарів	1 : 1,5	1 : 1,5	1 : 1,5	1 : 1,1	1 : 1,4	1 : 1,8

глюкокортикоїдів, проліферацією лімфоїдної тканини, активацією ендокринних залоз [1].

Реакція спокійної активації зустрічалась у 22 щурів, у периферичній крові виявлено достовірно більшу кількість лімфоцитів та меншу – сегментоядерних нейтрофілів, підвищення індексу адаптації (див. табл. 1). У разі реакції спокійної активації надниркові залози були найбільшими порівняно з іншими групами. Маса селезінки та тимуса також були помітно більшими (див. рис. 1). При цьому типі реакції виявлено максимальну товщину кіркового та мозкового шарів часточки тимуса, однак їх співвідношення не змінилося (див. табл. 2). Гістологічно при даному типі реакції спостерігалось збільшення розмірів та кількості часточок, ознаки гіперплазії лімфоїдної тканини, скупчення епітеліоцитів гіпертрофічного типу.

За даними Яриліна та співавт. [5] гіпертрофія епітеліоцитів мозкової речовини свідчить про посилення секреції факторів хемотаксису та вибірккову міграцію попередників Т-лімфоцитів у тимус та їх подальшу диференціацію. Саме тому гістологічні ознаки гіпертрофії кіркової та мозкової речовини і збільшення товщини цих шарів ми розцінили, як прояв істинної активації тимуса при реакції спокійної активації.

Вища кількість лімфоцитів і незмінена кількість еозинофілів при реакції спокійної активації можна вважати ознакою переваги секреції мінералокортикоїдів над секрецією глюकोкортикоїдів, що разом з гістологічними ознаками гіпертрофії тимуса може свідчити про суттєве підвищення резистентності організму та помірне збільшення протизапального потенціалу. Саме тому реакцію спокійної активації можна вважати сприятливою як для здорового організму, так і за умов патології.

Реакція підвищеної активації зустрічалась з такою ж частотою, як і спокійна активація. У дослідних тварин цієї групи число лімфоцитів сягало верхньої половини норми, а кількість нейтрофілів і моноцитів була меншою (див. табл. 1). На відміну від спокійної при підвищеній активації спостерігалось достові-

рне зменшення маси селезінки (див. рисунок). Це можна пояснити міграцією лімфоцитів, оскільки лімфоцити селезінки складають переважно В-популяцію та не відносяться до кортизолчутливих [3].

При реакції підвищеної активації виявлено найбільшу масу тимуса порівняно з усіма типами адаптаційних реакцій. Товщина кіркового та мозкового шарів була меншою, ніж при спокійній активації, однак їх відношення лишилося стабільним. Мікроскопічна картина тимуса була такою, як при спокійній активації.

Максимальна маса тимуса та лімфоцитоз були на межі верхньої половини норми, що свідчить про перевагу мінералокортикоїдної функції над глюकोкортикоїдною, призводять до підвищення резистентності організму. Саме в цій реакції експериментально було виявлено розсмоктування пухлин [1].

Той факт, що співвідношення кіркового та мозкового шарів часточки тимуса було однаковим при реакціях орієнтування, спокійної та підвищеної активації, може вказувати на збалансованість роботи тимуса та доводить, що для здорового організму ці типи реакцій можуть вважатися фізіологічними.

У п'яти тварин число лімфоцитів периферичної крові значно перевищило норму (див. табл. 1), індекс адаптації був високим. На відміну від підвищеної активації переактивація супроводжувалась істотним збільшенням селезінки, маса якої була найбільшою серед усіх реакцій (див. рисунок). При реакції переактивації спостерігалась і досить висока маса тимуса, однак значно меншою була товщина мозкового шару, співвідношення товщини кіркового і мозкового шарів було найнижчим порівняно з іншими адаптаційними реакціями (див. табл. 2).

Зменшення товщини мозкового шару, ймовірно, пов'язано з міграцією у кров або загибеллю лімфоцитів. Пригнічення секреторної активності епітеліальних клітин і загибель лімфоїдної тканини може сприяти розвитку істинної атрофії тимуса. Реакцію переактивації вважають основою виникнення багатьох па-

тологічних процесів [1].

Якщо відповідь організму не адекватна дії подразників, виникає реакція неповноцінної адаптації, при якій спостерігається виснаження функції надниркових залоз і лейкопенія периферичної крові [1]. Ця реакція виявлялася приблизно з такою ж частотою, як і реакції орієнтування, спокійної та підвищеної активації (21 тварина). У периферичній крові щурів виявлено лейкопенію та відповідне зменшення всіх абсолютних показників формених елементів (див. табл. 1). Маса тимуса була мінімальною порівняно з усіма іншими групами (див. рисунок). Гістологічно в тимусі виявлено потовщення міждолькових перегородок, що свідчить про проліферацію сполучної тканини. Можливо тому товщина мозкового шару часточки тимуса була істотно нижчою, ніж при орієнтуванні та спокійній активації. Поява кістоподібних тимічних тілець є другою ознакою цієї реакції у тимусі. Вони вважаються проявом дегенеративних змін мозкової речовини [5, 7]. Тому виявлені нами низька маса тимуса, ознаки дегенерації мозкової речовини та розвиток сполучної тканини можна розцінювати як ознаки атрофії тимуса.

Відомо, що тимус секретує фактор, який пригнічує функцію надниркових залоз [5] переважно через тимусзалежну зону їх кори. Можливо тому виявлена менша маса тимуса та дегенеративні зміни в ньому супроводжувалися більшою масою надниркових залоз експериментальних тварин. Невелике число еозинофілів периферичної крові при стабільному числі лімфоцитів може вказувати на більшу продукцію глюкокортикоїдних гормонів при незмінній секреції мінералокортикоїдів.

Отримані зміни дозволяють віднести реакцію неповноцінної адаптації до несприятливих станів, які характеризуються низькою резистентністю організму та можуть бути фоном виникнення патологічних процесів.

Хоча реакція стресу спостерігалася лише у 6 щурів, характеристика цього типу реакції загалом відповідає описаній раніше Сельє [8, 9]. У тварин у периферичній крові спостері-

галися лейкоцитоз, еозинопенія та лімфопенія (див. табл. 1), що є проявом зменшення секреції мінералокортикоїдів і гіперпродукції глюкокортикоїдів. Маса органів при стресі та інших адаптаційних реакціях суттєво не відрізнялися (див. рисунок). Зміни при морфометричному та гістологічному дослідженні були істотними. Найнижча товщина кіркового шару дольки тимуса призвела до зміни співвідношення шарів у бік переваги мозкового. При гістологічному дослідженні також спостерігалися зменшення кількості лімфоїдних елементів і збільшення числа тимічних тілець, які складаються переважно з епітеліоцитів. Таке звуження кіркового шару при стресі можна пояснити як процесом міграції кортизолчутливих Т-лімфоцитів з тимуса під впливом глюкокортикоїдів, так і посиленою загибеллю кортикальних тимоцитів.

Таким чином, для кожного типу адаптаційної реакції характерні певні зміни імунокомпетентних органів, надниркових залоз і периферичної крові. Адаптаційні реакції спокійної та підвищеної активації слід вважати сприятливими в плані резистентності організму, тому що їх утворення характеризується підвищенням маси та морфологічними ознаками активації органів імунної системи та перевагою мінералокортикоїдної функції надниркових залоз над глюкокортикоїдною. Морфологічні зміни тимуса при реакціях переактивації, стресу та неповноцінної адаптації дозволяють вважати їх фоном виникнення патологічних процесів.

M.V. Panchyshyn O.M. Radchenko

PERIPHERAL BLOOD AND IMMUNOCOMPETENT ORGANS AT DIFFERENT ADAPTATIONAL REACTIONS IN EXPERIMENT

The types of adaptational reactions, masses of the thymus, the spleen and the adrenal glands as well as the thymus histology and morphometry were studied in 79 healthy male rats which received one kind of medicines (sulfalen, pentoxyl, aspirin or ibuprophen), and in 20 animals as a control group. It was established that a quiet activation occurred in 24% of animals, an increased activation – in 22%, an orientation one – in 20%, a defective adaptation – in 23%, stress – in 6%, and an overactivation – in 5% of rats. Changes in the immuno-

competent organs, the adrenal glands and the peripheral blood were typical for all types of the nonspecific general adaptational reactions. The data obtained evidence that the adaptive reactions of both a quite and an increased activation should be considered as a contributory factor for body resistance as they are associated with mass enlargement, morphological signs of an activation of the organs of the immune system, and prevailing the mineralocorticoid function of the adrenal gland over the glucocorticoid one. Morphological changes in the thymus in stress reactions, in overtactivation and a defective adaptation are believed to be the background of many pathological processes.

Danylo Halitskiy Lviv State Medical University

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Адаптационные реакции и активационная терапия. – М., 1998. – 655 с.
2. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Модмон, 2000. – 319 с.
3. Павловський М.П., Чуклін С.М. Селезінка: анатомія, фізіологія, імунологія, актуальні проблеми хірургії. – Львів, 1996. – 92 с.
4. Радченко О.М. Кореляційні зв'язки між морфологічними показниками імунокомпетентних органів, надниркових залоз і клітинами периферичної крові при різних типах адаптаційних реакцій в експерименті // Фізіол. журн. – 2000. – 46, № 3. – С. 22 – 25.
5. Ярилин А.А., Гриневич Ю.А., Пинчук В.Г. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов. – К., 1991. – 243 с.
6. Manso C. F. Stress // Acta Medica Portuguesa. – 1997. – 10, № 4. – P. 307–310.
7. Miller J.F. The role of the thymus in immunity – Thirty years of progress // The Immunologist. – 1993. – 1, № 1. – P. 3.
8. Selye H. Present status of the stress concept // Clin. Ther. – 1977. – 1, № 1. – P. 3–15.
9. Szabo S. Hans Selye and the development of the stress conception. Special reference to gastroduodenal ulcerogenesis // Annals New York Academy Sciences. – 1998. – 857. – P. 19 – 27.

Львів. мед. ун-т ім. Данила Галицького

Матеріал надійшов до редакції 13.12.2001