

О. М. РАДЧЕНКО

ВПЛИВ АСПИРИНУ НА ЗАГАЛЬНІ АДАПТАЦІЙНІ РЕАКЦІЇ ТА ТИМУС В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В эксперименте на крысах изучено влияние аспирина на массу тимуса, его морфометрию, гистологию и формирование общих неспецифических адаптационных реакций. Было выявлено уменьшение количества благоприятных типов реакций (спокойной и повышенной активации). Использование аспирина сопровождалось гистологическими и морфометрическими признаками атрофии тимуса. Это свидетельствует про угнетение иммунной системы и должно учитываться в клинике. Перспективным является экспериментальное изучение животных, которые не прореагировали на аспирин для определения возможных механизмов аспиринорезистентности.

Ключевые слова: аспирин, тимус, морфометрия, адаптационные реакции.

ВСТУП

Встановлено, що весь спектр станів здоров'я, передхвороби та хвороби зумовлений адаптаційними реакціями (АР): стрес, орієнтування (тренування), спокійна та підвищена активація, переактивація [2], неповноцінна адаптація. Утворення кожного типу АР зумовлено сукупністю факторів довкілля, внутрішнього середовища та діяльністю основних регуляторних систем – нервової, ендокринної та імунної. Зовнішнім фактором утворення АР може бути будь-який медикаментозний препарат незалежно від його впливу на стан тої чи іншої системи організму. Однак, дія лікарських засобів на формування АР не вивчалась, що обмежує можливості керування процесом лікування. Одним з найчастіше використовуваних засобів є ацетилсаліцилова кислота (аспірин) – нестероїдний протизапальний препарат, який з 1967 р. застосовується як антитромбоцитарний засіб, що стійко інактивує залежну від циклооксигенази активність простагландинів, пригнічує синтез тромбоксану А₂ у тромбоцитах і вироблення простагліну в судинній стінці та є основою антитромбоцитарної терапії в кардіології, неврології, хірургії [1]. Оскільки центральний орган імунної системи - тимус - вважається типовою мішенню ятрогенних впливів [6], метою даної роботи стало вивчення дії аспірину на формування загальних АР та тимус в експерименті.

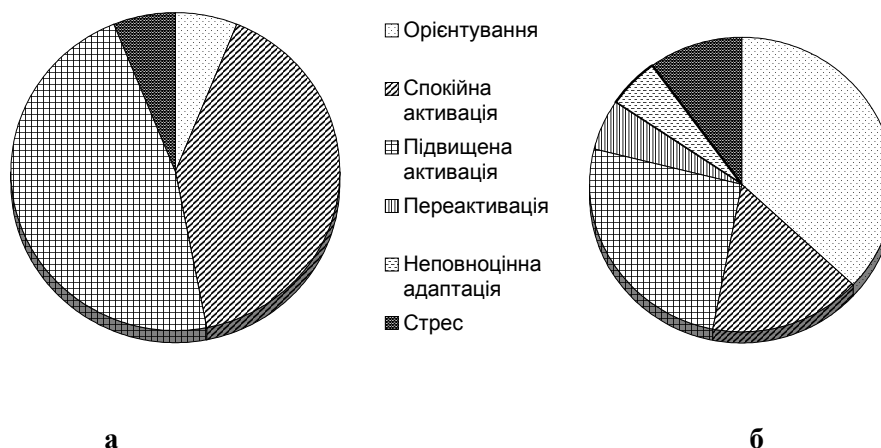
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослід проведено на 40 білих щурах-самцях масою 0.25±0.06 кг віком 2.5 місяця. 20 тварин впродовж двох тижнів отримували аспірин у хлібних кульках (17 мг/добу) з розрахунку добової дози людини. Контрольну групу склали 20 щурів. Під ефірним наркозом з хвостової вени отримували кров (підрахунок гемограми та визначення типу АР) та вилучали наднирники, селезінку та тимус (визначення їх мас), з якого за стандартною гістологічною методикою виготовлялись мікропрепарати. Морфометрія тимуса полягала у визначенні ширини коркового та мозкового шарів часточки в умовних одиницях. Типи АР визначали за методом Гаркаві Л.Х. із співавт. [2]. Обчислення результатів дослідження проводилось за методами варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У тварин контрольної групи, які не отримували препарати, з однаковою частотою зустрічались АР спокійної та підвищеної активації (відповідно у 7 та 8 щурів). Лише в одній тварини діагностована реакція орієнтування та у одної – стрес-реакція (рис. 1,а).

Рис. 1. Частота адапційних реакцій в контролі (а) та у тварин, які приймали аспірин (б)



Маса тимуса становила $356,8 \pm 21,0$ мг. Гістологічна картина характеризувалась звичайною будовою з поділом часточки на коркову та мозкову речовину. Ознак атрофії чи гіпертрофії тимуса не виявлено [3, 5]. Товщина коркового шару часточки складала $2,8 \pm 0,1$ у. о., мозкового шару – $4,4 \pm 0,2$ у. о. Співвідношення товщини коркового та мозкового шарів 1:1,57.

Виявлення реакцій орієнтування, спокійної та підвищеної активації у 90% тварин, які не отримували жоден препарат, може свідчити про те, що ці реакції є фізіологічними. Очевидно, ще також відображає частоту виявлення різних типів АР за умов утримання тварин у віварію. Біологічна доцільність реакції спокійної та підвищеної активації полягає в активації захисних та регуляторних систем організму, перевазі процесів анаболізму та збільшенні резистентності організму [2].

Застосування аспірину в експериментальних тварин суттєво змінило спектр АР. На відміну від контролю, під дією аспірину сформувались несприятливі типи АР: неповноцінна адаптація (5 тварин) та переактивація (3 щура), які взагалі не зустрічались за умов звичайного утримання тварин у віварії (різниця у частоті істотна). Також зросла у 3 рази частота стрес-реакції. Досить часто була виявлена реакція орієнтування (4 тварини). Відповідно кількість найбільш сприятливих типів АР – реакцій активації – зменшилась у 4-5 разів: у 3 щурів зафіксована реакція спокійної активації, у 2 – підвищеної активації (рис. 1,б; табл. 1). Це свідчить про те, що аспірин виступив фактором зменшення кількості сприятливих типів АР та появи чи зростання несприятливих реакцій – стресу, неповноцінної адаптації, переактивації.

Таблиця 1. Вплив аспірину на периферійну кров, формування адапційних реакцій, тимус, селезінку та наднирники в експерименті

Показник, одиниці	Контроль	Аспірин
Частота формування адапційних реакцій ((n),%)		
Стрес	(1) 5	(3) 15
Орієнтування	(1) 5	(4) 20
Спокійна активація	(8) 40	(3) 15
Підвищена активація	(10) 50	(2) 10
Переактивація	0	(3) 15
Неповноцінна адаптація	0	(5) 25
Периферійна кров		
Лейкоцити, 10^9 /л	$10,61 \pm 0,47$	$8,40 \pm 0,41^*$
Еозинофіли, %	$1,50 \pm 0,40$	$1,50 \pm 0,80$
10^9 /л	$0,16 \pm 0,05$	$0,18 \pm 0,03$
Паличкоядерні нейтрофіли, %	$5,40 \pm 0,60$	$5,40 \pm 0,80$
10^9 /л	$0,57 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,09$
Сегментоядерні нейтрофіли, %	$20,0 \pm 1,30$	$22,90 \pm 2,90$
10^9 /л	$2,14 \pm 0,18$	$1,91 \pm 0,27$

Лімфоцити, %	68,6±1,50	67,60±3,00
10 ⁹ /л	7,27±0,33	5,71±0,42*
Моноцити, %	4,40±0,70	2,80±0,50
10 ⁹ /л	0,46±0,07	0,22±0,05*
Маси органів		
Наднирники, мг	49,4±2,8	35,6±2,0*
Селезінка, мг	558,2±42,8	566,0±38,9
Тимус, мг	356,8±21,0	263,4±26,5*
Морфометрія тимуса		
Маса дольки, у.о.	641,25±50,61	510,28±45,75
Маса мозкової речовини, у.о.	153,64±16,22	106,76±13,25*
Маса коркової речовини, у.о.	486,64±36,66	400,52±35,11
Ширина мозкової речовини, у.о.	4,4±0,2	3,9±0,2*
Ширина коркової речовини, у.о.	2,8±0,1	2,6±0,1
Співвідношення коркової та мозкової речовини	1:1,57	1:1,50

Примітка. * - істотна різниця порівняно з контролем

Аспірин також значно вплинув на параметри периферійної крові. Так, порівняно з контролем під дією аспірину спостерігалось істотне зменшення абсолютних рівнів імункомпетентних клітин білої крові переважно за рахунок лімфоцитів та моноцитів (табл. 1). Раніше ми вивчили кореляційні зв'язки між усіма названими параметрами, які виявились тісно пов'язаними між собою [4]. Отримані нами дані вимагають врахування у клініці, оскільки така дія аспірину може слугувати ілюстрацією імуносупресивної дії аспірину.

Застосування аспірину в експериментальних тварин привело також до істотного зменшення маси надниркових залоз та тимуса за умов збереження маси селезінки (табл. 1). Вважаємо, що суттєве зменшення маси надниркових залоз під дією аспірину можна пояснити значним викидом депонованих гормонів, що, власне, і могло стати причиною виникнення несприятливих типів загальних неспецифічних АР.

Причину істотного зменшення маси тимуса ми спробували визначити за допомогою гістологічного та морфометричного дослідження зрізів органу. Виявилось, що гістологічна картина тимуса у тварин, які приймали аспірин, характеризувалась повнокровними судинами та перевагою коркової речовини над мозковою, яка була розвинена слабо, епітеліоцити були дрібними, зустрічались епітеліальні кісти [3]. Такі зміни можна розцінювати як ознаки пригнічення секреторної функції тимуса. Оскільки епітеліальні клітини утворюють сітку, заповнену лімфоцитами [6], то зменшення товщини мозкового шару можна також пояснити загибеллю або міграцією лімфоїдних елементів тимуса у кров. Як маса, так і ширина мозкової речовини були істотно нижчими, ніж у контролі (3,9±0,2 у.о.; $p < 0,05$). Корковий шар також був вужчим порівняно з контролем, проте ця різниця була менш вираженою (2,6±0,1 у.о.; $p > 0,05$). Співвідношення коркового та мозкового шарів склало 1:1,50, що ще раз свідчить про те, що зменшення маси тимуса відбулось переважно за рахунок зменшення мозкової речовини. Подібні зміни характеризують вікову інволюцію тимуса [6], що дозволяє визначити зміни тимуса під дією аспірину як прояви його атрофії.

Таким чином, медикаментозний препарат аспірин став додатковим фактором зовнішнього впливу на формування адаптаційних реакцій, що привело до зменшення частоти виявлення сприятливих АР активації та зростання несприятливих типів (стрес, неповноцінна адаптація, переактивація). Аспірин викликав істотне зменшення лейкоцитів периферійної крові за рахунок лімфоцитів та моноцитів, що супроводжувалось істотним зменшенням мас надниркових залоз та тимуса. Морфометрія тимуса показала, що основні зміни стосувались зменшення мозкової речовини, у якій гістологічно спостерігались дрібні епітеліоцити та кісти, що можна розцінювати як прояв пригнічення секреторної функції та міграції клітин у периферійну кров. Все це може свідчити про те, що аспірин значно пригнічує функцію імунної системи, що слід враховувати у клініці. Перспективним напрямком є подальше вивчення тварин, які не відреагували на аспірин для визначення шляхів та механізмів аспіринорезистентності та високої чутливості до препарату.

ВИСНОВКИ

В експерименті на щурах вивчений вплив аспірину на масу тимуса, його морфометрію, гістологію та утворення загальних неспецифічних адаптаційних реакцій. Було виявлено

зменшення кількості сприятливих реакцій (спокійної та підвищеної активації). Використання аспірину супроводжувалось гістологічними та морфометричними ознаками атрофії тимуса, що свідчить про пригнічення імунної системи та має враховуватись у клініці. Перспективним є експериментальне вивчення тварин, які не відреагували на аспірин для визначення можливих механізмів аспіринорезистентності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Викторов А.П. Ацетилсалициловая кислота // Рациональная фармакотерапия. – 2009. - № 2 (11) – <http://rpt.health-ua.com/article/1214.html>.
2. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С. Адаптационные реакции и активационная терапия. – М., 1998. – 655 с.
3. Панчишина М. В., Согомоян А. И., Радченко Е. М., Замулко А. А. Действие пентоксила, ибупрофена и ацетилсалициловой кислоты на тимус, селезенку и надпочечники в эксперименте // Антибиотики и химиотерапия. – 1991. – Т. 36, № 11. – С. 27 – 30.
4. Радченко О. М. Кореляційні зв'язки між тимусом, селезінкою та наднирковими залозами при різних типах адаптаційних реакцій в експерименті // Актуальні проблеми медицини, біології, ветеринарії і сільського господарства. – Львів, 1998. – С. 175 – 176.
5. Радченко О.М., Панчишин М.В. Вплив деяких медикаментів на формування загальних адаптаційних реакцій та тимус в експерименті // Ліки. – 2002. - № 3-4. – С.87 – 90.
6. Ярилин А. А., Гриневич Ю. А., Пинчук В. Г. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов. – К., 1991. – 243 с.

О. М. RADCHENKO

INFLUENCE OF ASPIRIN ON COMMON ADAPTIVE REACTIONS AND THYMUS IN AN EXPERIMENT

The influence of aspirin on thymus mass, morphometry, histology and common adaptive reactions forming was studied in experiment on rats. It was established that aspirin leads to decrease of favourable types of adaptive reactions (quiet and increasing activation). Using of aspirin was accompanied by histological and morphometrical signs of thymus atrophy. That data shows immune function depression and must be taking into clinical consideration. Perspective scientific direction is studying of animals which did not react to aspirin. It can explain mechanisms of aspirin-resistance.

Key words: aspirin, thymus, morphometry, adaptive reactions.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Дата поступлення: 28.08.2010 р.