

УДК: 615.015:615.216.6:612.438:615.451.16

О.Я. Міщенко

*Національний фармацевтичний університет*

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ АДАПТОГЕННОЇ ДІЇ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТИМУСА У ЩУРІВ В УМОВАХ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

*Наведені результати дослідження впливу нового комбінованого засобу Полентару та класичного адаптогена екстракту елеутерокока на структурно-функціональний стан тимуса щурів в умовах хронічного іммобілізаційного стресу. Встановлено, що Полентар, як і препарат порівняння екстракт елеутерокока, за умов хронічного іммобілізаційного стресу у щурів знижували ознаки гальмування лімфопоезу. Акцидентальна трансформація тимуса у тварин, що одержували Полентар та екстракт елеутерокока не перевищувала першої-другої фази, що підтверджує їх стреспротекторну дію.*

**Ключові слова:** хронічний іммобілізаційний стрес, тимус, морфологічні дослідження, Полентар, екстракт елеутерокока.

### ВСТУП

Стрес є однією з провідних причин розвитку астенії, неврозів, хронічного стомлення, серцево-судинних хвороб, виразок шлунково-кишкового тракту (ШКТ), порушень мозкового кровообігу, а також зниження імунітету, що в свою чергу призводить до підвищення вразливості організму людини до інфекційних хвороб [1, 2, 9]. Відомо, що стрес спричиняє розвиток інволюційних процесів у тимусі, функціональний стан якого і визначає активність імунної системи організму [2, 7, 8, 10]. У цих умовах зростає доцільність використання фармакологічних засобів адаптогенної дії, які виявляють стреспротективні властивості, запобігають розвитку ушкоджень органів і систем організму, які спричинені посиленням катаболічних процесів та підвищують активність імунної системи з метою підтримки опірності організму [1, 2, 6, 9]. Новий засіб Полентар, який створено з БАР обніжжа бджолиного і бурштинової кислоти, виявляє адаптогенні властивості [3]. З огляду на це актуальним було дослідження впливу Полентару на стан тимуса у щурів за умов хронічного стресу в порівнянні з класичним адаптогеном екстрактом елеутерокока.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічний стрес у щурів відтворювали протягом 18 діб шляхом їх щоденної тригодинної

іммобілізації [5]. Дослідження проводили на білих нелінійних щурах самцях 180-200 г. Усі тварини були розподілені на 4 групи по 8 особин у кожній. Перша група інтактних тварин – інтактний контроль. Друга – група тварин контрольної патології (КП). Тварини третьої та четвертої дослідних груп відповідно внутрішньо-шлунково отримували: Полентар в дозі 25 мг/кг та екстракт елеутерокока (позбавлений спирту) в дозі 1 мл/кг (доза, яка найчастіше використовується в експериментальних дослідженнях). Досліджувані засоби вводили профілактично за три доби до початку досліду та кожної доби за годину до експозиції стресу. Тварини групи КП отримували дистильовану воду в об'ємі еквівалентному до об'єму суспензії препаратів. Інтактні тварини стресовому впливу не піддавались. Евтаназію тварин (по 8 особин з кожної групи) під легким ефірним наркозом та забір біоматеріалу для дослідження здійснювали на 18 добу, що відповідає стадії виснаження ЗАС [5]. Для визначення коефіцієнтів маси тимус звільняли від зайвої сполучної та жирової тканини, зважували на торсійних вагах ВТ-500. Коефіцієнт маси органа обчислювали за формулою:  $КМ = \frac{\text{маса органа (г)}}{\text{маса тіла тварини (г)}} \cdot 100$  [5]. Було проведено дослідження морфологічного стану тимуса інтактних щурів та щурів, яких піддавали іммобілізаційному стресу. Зразки органів фіксували у 2% розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у целоїдин-пара-

© О.Я. Міщенко, 2013

фін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином (Г-Е).

# РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сутність загально-адаптаційного синдрому (ЗАС, стресу) визначають метаболічні зміни, які знаходяться під нейроендокринним контролем, в якому провідна роль належить гіпоталамо-гіпофізарно наднирниковій системі (ГГНС). Метаболічні зміни спрямовані на утворення додаткової кількості енергії, яка необхідна для нейтралізації ушкоджуючої дії та виживання організму. Виділяють три стадії ЗАС: тривоги, резистентності та виснаження. Стадія виснаження розвивається по мірі вичерпання резервного фонду організму і характеризується зміною величини всіх показників метаболізму на такі, що є нижчими за норму. Класичними проявами ЗАС в стадії виснаження є ульцерогенез у шлунці, гіпертрофія наднирників та інволюція тимуса, що є мікросередовищем для проліферації і диференціювання первинних стовбурових клітин кісткового мозку в зрілі лімфоцити. Саме від функціонального стану тимуса залежить активність імунної системи. Функціональні зміни в тимусі при ЗАС залежать від ступеня активації ГГНС і ушкоджувального впливу [1, 2, 6, 8, 10].

У досліді хронічна іммобілізація тварин призвела до інволюції тимуса, про що свідчить зниження практично у два рази коефіцієнту маси тимуса у тварин контрольної патології у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 1).

Таблиця 1

## МАСОВИЙ КОЕФІЦІЄНТ ТИМУСА ПІД ВПЛИВОМ ПОЛЕНТАРУ ТА ЕКСТРАКТУ ЕЛЕУТЕРОКОКА В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ, N =8

| Інтактний контроль | Контрольна патологія (стрес) | Стрес + Полентар, 25 мг/кг | Стрес + екстр. елеутерокока, 1 мл/кг |
|--------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| 0,136±0,010        | 0,062±0,008*                 | 0,088±0,010*/**            | 0,094±0,014*/**                      |

Примітки: \* – відхилення вірогідні щодо показників інтактного контролю,  $p < 0,05$ ; \*\* – відхилення вірогідні щодо значень групи контрольної патології,  $p < 0,05$ ; n – кількість тварин у групі.

Досліджувані препарати в певній мірі запобігали інволюційним процесам у тимусі. Коефіцієнт маси органу на тлі введення Полентару та екстракту елеутерокока був вірогідно вищим щодо аналогічного показника у тварин з групи контрольної патології, проте не досягав величини показника в інтактних тварин.

Морфологічні дослідження показали і наявність структурних змін у тимусі на тлі хронічного стресу в порівнянні з тимусом інтактних тварин. Тимус інтактних щурів мав добре виражену часточкову будову. Сполучнотканинна капсула та перетинки виражені помірно. Часточки достатньо великі. У них чітко диференціювали кіркову та мозкову речовину. Лімфоцити у кірковій речовині розташовані густо. Площина перетину кіркової речовини приблизно в 1,5–2 рази перевищувала таку мозкової. Щільність розташування медулярних тимоцитів була достатня. У мозковій речовині спостерігали помірну кількість клітин ретикулоепітелію, що мали світле ядро і за розміром переважали розмір лімфоцитів. Кількість та розмір тимусних тілець був невеликим. У міжчасточковій стромі, мозковій речовині видні кровоносні судини з доволі вираженим просвітом, повнокровні (рис. 1).

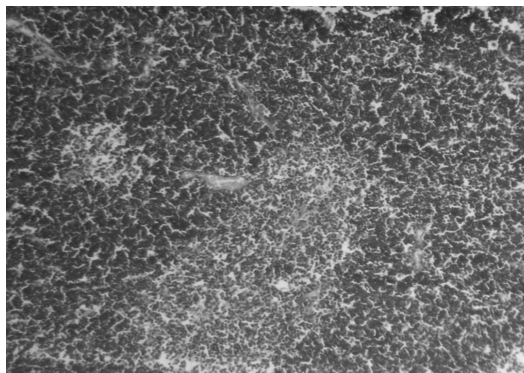
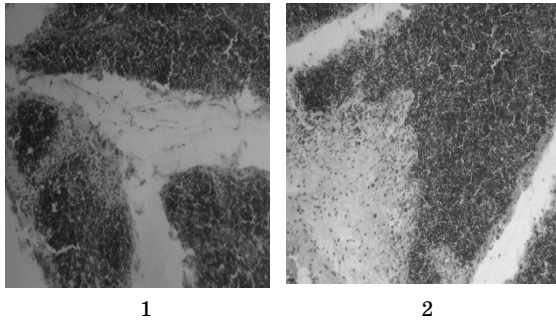


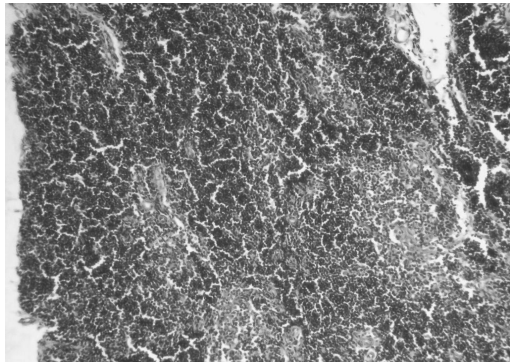
Рис. 1. Тимус інтактного щура: чіткий розподіл на кору та мозковий шар, нормальна щільність розташування кортикальних та медулярних тимоцитів; Г-Е;  $\times 100$ .

Встановлено, що після іммобілізаційного стресу у тимусі переважної більшості щурів виникають реактивні зміни значного ступеня вираженості: третьої-четвертої фази акцидентальної трансформації (інволюції) (рис. 2). Часточки органа були зменшені за розміром, визначена виражена інверсія шарів, стиралось відмежування кіркової речовини від мозкового шару. Субкортикальні зони та іноді і сама часточка місцями були практично позбавлені лімфоцитів, міжчасточкові прошарки виражено поширені, помічена міграція лімфоцитів з часточок у оточуючу тканину. Ретикулоепітелій проліферував. Частина артеріол тимуса була у стані спазму. Отже, за умов хронічного іммобілізаційного стресу у щурів відмічали ознаки імуносупресивних змін: виражене гальмування лімфопоезу у тимусі (третья-четверта фаза акцидентальної трансформації).



**Рис. 2.** Тимус щура після іммобілізації:  
1 – зменшення розміру часточок, збільшення міжчасточкових прошарків (подвійна стрілка);  
2 – осередок кори з позбавленням лімфоцитів;  
Г-Е;  $\times 100$ .

На тлі іммобілізації Полентар гальмував у більшості щурів прояви реактивних морфологічних змін у тимусі (рис. 3). Часточки залозистої тканини були достатні за розміром, межа між корою та медулою була чіткою, щільність розташування лімфоцитів – великою, залишалася картина «зоряного неба». Ретикулоепітелій проліферував, утворюючи тяжі. Артеріоли були неспазмовані у незначної кількості тварин спостерігали зменшення розміру часточок, інверсію шарів, збільшення сполучнотканинних прошарків, у поодиноких випадках – осередки збіднення лімфоцитами. У мозковому шарі ретикулоепітелій проліферував. Подібний стан тимуса відповідав акцидентальній трансформації переважно другої фази.



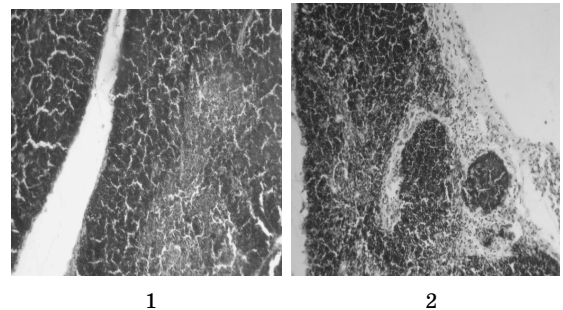
**Рис. 3.** Тимус щура після іммобілізації на тлі введення Полентару: достатній об'єм лімфоїдної тканини, проліферація ретикулоепітелію у мозковому шарі; Г-Е;  $\times 100$ .

Отже, Полентар за умов хронічного іммобілізаційного стресу у щурів знижував ознаки гальмування лімфопоезу. Акцидентальна трансформація тимуса у тварин, що одержували Полентар, не перевищувала першої-другої фази. Після введення Полентару вираженіше, ніж у тварин з групи контрольної патології, підсилю-

валась проліферація ретикулоепітелію, що свідчить про посилення вироблення тимусних гормонів, які стимулюють лімфопоез у корі тимуса. Очевидно, Полентар за умов експериментального хронічного стресу у щурів сприяв підвищенню продукції стимуляторів імуногенезу.

Після іммобілізації, так як і при введенні Полентару, у частини щурів, яким вводили екстракт елеутерокока, стан залозистої тканини мав лише первинні ознаки акцидентальної трансформації, у інших – виявлено ознаки акцидентальної трансформації 2-3 фази (рис. 4). Це свідчить про те, що Полентар за вираженістю тимуспротекторної активності не поступається дії препарату порівняння екстракту елеутерокока.

Таким чином, на підставі отриманих даних, можна констатувати, що іммобілізаційний стрес спричиняв у щурів відповідні реактивні зміни у структурно-функціональному стані тимуса. У тимусі виявлені ознаки гальмування лімфопоезу. Були виражені ознаки імуносупресивних змін, зниження імунного статусу організму: у тимусі виражено гальмувався лімфопоез (3-4 фаза акцидентальної трансформації). Після введення Полентару вираженіше, ніж у контролі, підсилювалась проліферація ретикулоепітелію, що свідчить про більше, ніж у контролю, посилення вироблення тимусних гормонів, які стимулюють лімфопоез у корі тимуса. Ймовірно, Полентар сприяв підвищенню продукції біологічно-активних речовин – стимуляторів імуногенезу.



**Рис. 4.** Тимус щура після іммобілізації на тлі введення екстракту елеутерокока:  
1 – трансформація відсутня; 2 – третя фаза акцидентальної трансформації); Г-Е;  $\times 100$ .

## ВИСНОВКИ

1. Іммобілізаційний стрес спричиняв у щурів відповідні реактивні зміни у структурно-функціональному стані тимуса: виявлені ознаки гальмування лімфопоезу та посилення загибелі лімфоцитів. Реактивні зміни, що виникли внаслідок стресорного впливу, класифікувалися як друга та третя фази акцидентальної трансформації (інволюції).

2. Новий адаптогенний засіб Полентар та класичний адаптоген екстракт елеутерококу знижували ознаки гальмування лімфопоезу і вираженість інволюційних процесів у тимусі в умовах хронічного стресу.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Киричек Л.Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике : моногр. / Л.Т. Киричек. – Х. : ИПП «Контраст», 2008. – 304 с.
2. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции : [Руковод. для врачей] / А.А. Кишкун. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 976 с.
3. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники / Г.А. Меркулов. – Л. : Медицина, 1969. – 424 с.
4. Міщенко О.Я. Фармакологічна активність і механізми дії нового класу адаптогенів на основі продуктів бджільництва і бурштинової кислоти : автореф. дис. на здобуття н. ст. д. фарм. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.Я. Міщенко. – Х. – 2010. – 39 с.
5. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / О.В. Стефанов. – К., 2001. – С. 457– 470.
6. Федоров В.Н. Фармакодинамика адаптогенов экспериментальное и клиническое исследование : автореф. дис. на соискание наук. степени д-ра. мед. наук: спец. 14.00.25 «Фармакология» / В.Н. Федоров. – М., 1999. – 47 с.
7. Chrousos G. P. Stress and disorders of the stress system / G.P. Chrousos // Endocrinology. – 2009. – Vol.5. – P. 374 – 381.
8. Exposure to forced swim stress alters morphofunctional characteristics of the rat thymus / I.P. Živković, A.K. Rakin, D.M. Petrović-Djergović [et al.] // J. Neuroimmunol. – 2005. – Vol. 160, № 1-2. – P. 77-86.
9. Provino R. The role of adaptogens in stress management / R. Provino // Australian Journal of Medical Herbalism. – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 41-49.
10. The effects of chronic stress on thymus innervation in the adult rat / I. Živković, A. Rakin, D. Petrović-Djergović [et al.] // Acta Histochemica. – 2005. – Vol. 106, Issue 6. – P. 449–458.

**УДК: 615.015:615.216.6:612.438:615.451.16**

**О.Я. Мищенко**

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ АДАПТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ НА  
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТИМУСА КРЫС  
В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА**

Приведены результаты исследования влияния нового комбинированного средства Полентар и классического адаптогена экстракта элеутерококка на структурно-функциональное состояние тимуса крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса. Установлено, что Полентар, как и препарат сравнения экстракт элеутерококка, в условиях хронического иммобилизационного стресса у крыс снижал признаки торможения лимфопоэза. Акцидентальная трансформация тимуса у животных, получавших Полентар и экстракт элеутерококка, не превышала первой-второй фазы, что подтверждает их стресспротекторное действие.

**Ключевые слова:** *хронический иммобилизационный стресс, тимус, морфологическое исследование, Полентар, экстракт элеутерококка.*

**UDC: 615.015:615.216.6:612.438:615.451.16**

**O.Ya. Mishchenko**

**EFFECT OF ADAPTOGENIC DRUGS ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL  
STATE OF RATS THYMUS IN IMMOBILIZATION STRESS**

The results of studies of the effect of the new combined drug Polentar and classic adaptogen extract of eleutherococcus on the structural and functional state of rats thymus in chronic immobilization stress are presented. It is found that Polentar as comparator extract of eleutherococcus in conditions of chronic immobilization stress in rats reduced the signs of inhibition of lymphopoiesis. Accidental transformation of the thymus in animals treated with the Polentar and extract of eleutherococcus was not more than the first or second phase, which confirms their stresprotective action.

**Key words:** *chronic immobilization stress, thymus, morphological study, Polentar, extract of eleutherococcus.*

*Адреса для листування:*  
61099, м. Харків, вул. Мельникова, 12.  
Кафедра фармакоєкономіки НФаУ.  
Тел. (057) 752-03-47.

Надійшла до редакції:  
18.01.2013