

УДК. 591.441:615.357  
© Стаценко Е.А., 2009

## ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СТРОЕНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ИМ ГИДРОКОРТИЗОНА И БИСФОСФОНАТА «ЗОМЕТА» В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ Стаценко Е.А.

*Луганский государственный медицинский университет*

**Стаценко Е.А.** Органометрические показатели строения селезёнки крыс при введении им гидрокортизона и бисфосфоната «Зомета» в различные возрастные периоды // Украинський морфологічний альманах. – 2009. - Том 8, № 3. – С. 84-87.

Экспериментальное исследование было проведено на 90 беспородных крысах, с начальной массой 130-190 г. Был проведен анализ динамики найденных изменений. Выявлено расхождение в морфологическом ответе селезёнки животных, которые получали разные фармакологические препараты.

**Ключевые слова:** крысы, селезенка, органомертия, гидрокортизон, зомета.

**Стаценко О.А.** Органометричні показники будови селезінки щурів під впливом гідрокортизону і бисфосфонату «Зомета» у різні вікові періоди // Український морфологічний альманах. – 2009. - Том 8, № 3. – С. 84-87.

Експериментальне дослідження було проведено на 90 безпородних щурах, з початковою вагою 40-45г, та 90 безпородних щурах з початковою вагою 130-190 г. Був проведений аналіз динаміки знайдених змін. Виявлено розходження в морфологічній відповіді селезінки тварин, які одержували різні фармакологічні препарати.

**Ключові слова:** щури, селезінка, органомертія, гідрокортизон, зомета.

**Statsenko E.A.** “Rats spleen organometrical texture indices injecting them hydrocortisone and bisfosfonate “Zometa” in different age periods // Український морфологічний альманах. – 2009. - Том 8, № 3. – С. 84-87.

The experimental research was carried out on 90 non-bred rats with the initial mass (weight) of 40 – 45 gr. and 90 non-bred rats with the initial mass (weight) of 130 – 190 gr. The dynamics analysis of the changes found was carried out. The difference in morphological answer of the animal spleen which got different pharmacological preparations was found.

**Key words:** rats, spleen, organometry, hydrocortisone, Zometa.

Оценка значения состояния иммунной системы в патологии человека чрезвычайно важна в теоретической и практической медицине. В настоящее время широкое распространение на Украине получили иммунодефицитные состояния как вторичной так и первичной этиологии. Вероятнее всего это связано с ухудшением качества жизни населения страны, с последствиями аварии на ЧАЭС, а также с распространением синдрома повышенной усталости и ВИЧ инфекцией [7,9]. Кроме того, в настоящее время известно около пятидесяти различных заболеваний, в терапии которых используются глюкокортикоиды, а они наряду с противовоспалительным и рядом других положительных эффектов обладают иммунодепрессивным действием [1,5,6].

Селезёнка, относящаяся к вторичным лимфоидным органам и периферическим органам иммуногенеза, обеспечивает активный контакт иммунокомпетентных клеток с антигенами крови, транзитом проходящей через орган [1,2,8]. Многие современные исследования посвящены изучению строения селезенки при влиянии на организм различных лекарственных веществ, однако в литературе практически отсутствуют сведения о влиянии глюкокортикоидов на морфогенез селезёнки. В нашей работе мы используем гидрокортизон – нативный препарат гормонов пучковой зоны коры надпочечников из группы короткого действия [6]. В качестве корректора негативного влияния на подопытных животных повышенного содержания глюкокортикоидов (гидрокортизона), мы примени-

ли недостаточно изученный, новый класс лекарственных препаратов – бисфосфонаты, а именно препарат «Зомета» (золедроновая кислота или золедронат) – Швейцарской фирмы «Novartis». В литературе существуют сведения о применении бисфосфонатов для лечения остеопороза, множественной миеломы, кохлеарного отосклероза и рака предстательной железы [11,12,13]. Изучение влияния золедроновой кислоты на органы иммунной системы, в частности на морфогенез селезенки проводится впервые.

**Целью настоящего исследования** было изучение органомертических показателей строения селезёнки неполовозрелых и половозрелых крыс при введении им гидрокортизона и «Зометы». Данная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Луганского государственного медицинского университета.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 90 белых, беспородных, неполовозрелых лабораторных крысах в возрасте 5 недель с исходной массой тела 45-40 г., а также 90 белых, беспородных половозрелых лабораторных крысах в возрасте 10 недель с исходной массой 130-190 г. Все процедуры по уходу осуществляли в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных». Животные содержались на типовом рационе в стандартных условиях вивария и были разделены на 5 групп, в каждой группе по 3 серии (контрольная и 2

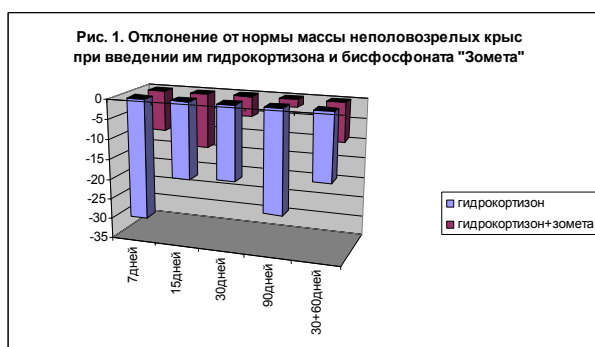
опытные), причем по 6 особей в каждой серии. Каждая группа животных соответствовала сроку участия животного в эксперименте. Так, первая группа участвовала в эксперименте на протяжении 7 дней, вторая – 15 дней, третья – 30 дней, четвертая группа – это группа реадaptации (срок «30+60» дней) и пятая группа – 90 дней. Животные четвертой группы (реадaptации) из 90 дней исследования, лишь первые 30 дней подвергались воздействию препаратов. Все те же группы и серии соответствовали в эксперименте и половозрелым крысам. Первую (контрольную) серию составили интактные животные. Экспериментальный эффект достигался путем внутримышечного введения животным второй серии гидрокортизона ацетата ежедневно в дозе 3,175 мг/кг/ на протяжении соответствующих сроков эксперимента. Животным 3 серии вводили «Зомету» 1 раз в 30 дней внутривенно в дозе 0,362 мг/кг/мес и также гидрокортизон ацетат ежедневно в вышеуказанной дозировке. Животные выводились из эксперимента через 7,15, 30, и 90 дней путем декапитации под эфирным наркозом. Селезенку извлекали из брюшной полости, взвешивали на торсионных весах и определяли объём изучаемого органа.

**В ходе морфометрического исследования** на макроскопическом уровне установлено, что на протяжении всего срока эксперимента у **неполовозрелых** крыс наблюдаются изменения изучаемых показателей.

**Таблица 1.** Абсолютные показатели массы селезенки неполовозрелых крыс, подвергавшихся влиянию гидрокортизона и бисфосфоната «Зомета».

Влияние	сроки эксперимента				
	7дней	15дней	30дней	90дней	30+60дней
Гидрокортизон	296,17±9,18*	406,83±8,05*	464,33±12,06*	478,33±11,08*	513,67±10,75*
Гидрокортизон+зомета	380,67±9,17*	413,17±3,3*	540,83±10,01*	642±8,45*	557,17±7,14*
Контроль	423,33±11,17	502,83±12,05*	568,5±21,48	654,5±11,14	615,5±10,73*

\* - обозначает достоверное отличие от контроля ( $p \leq 0,05$ )



Объём селезенки у интактных животных на протяжении всех сроков эксперимента увеличивается от  $368,33 \pm 5,45$  куб. мм до  $711,33 \pm 6,21$  куб. мм.

В серии животных, получавших гидрокортизон, объём селезенки увеличивается от  $304,5 \pm 2,98$  куб. мм до  $626,83 \pm 7,96$  куб. мм с течением времени эксперимента. Однако в сравнении с интактными животными, объём селезенки крыс данной серии ниже таковой в контрольной на

У интактных животных наблюдается увеличение массы селезенки в течение всех сроков наблюдения от  $423,33 \pm 11,17$  мг до  $654,5 \pm 11,14$  мг.

В серии животных, получавших гидрокортизон, масса селезенки увеличивается от  $296,17 \pm 9,18$  мг до  $487,33 \pm 11,08$  мг с течением времени эксперимента. Однако, в сравнении с интактными животными, масса селезенки крыс данной серии ниже таковой в контрольной на протяжении всего исследования на (7,15,30,90) сутки 30,03%, 19,09%, 18,32%, 25,54%. Когда введение гидрокортизона прекращалось после 30 дня, масса селезенки к 90 дню становилась ниже контрольной на 16,54% и равна  $513,67 \pm 10,75$  мг. Следовательно, данный показатель наиболее отличается от контрольных значений на 7 сутки наблюдения.

В серии животных, получавших наряду с гидрокортизоном золедроновую кислоту, масса селезенки увеличивается от  $380,67 \pm 9,17$  мг до  $642 \pm 8,45$  мг с течением времени эксперимента. Однако, в сравнении с интактными животными, масса селезенки крыс данной серии ниже таковой в контрольной на протяжении всего исследования на (7,15,30,90) сутки 10,07%, 13,65%, 4,86%, 1,9%. Когда введение гидрокортизона прекращалось после 30 дня, масса селезенки к 90 дню становилась ниже контрольной на 9,47% и равна  $557,17 \pm 7,14$  мг. Следовательно, данный показатель наиболее отличается от контрольных значений на 15 сутки наблюдения.

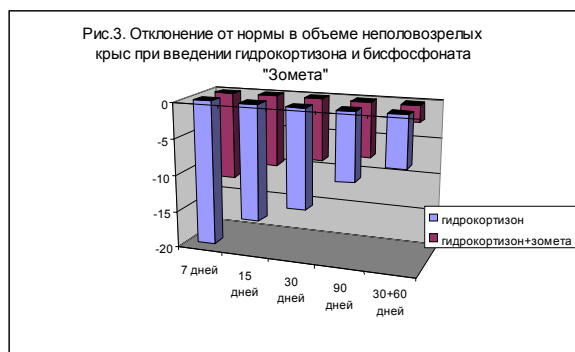
протяжении всего исследования на (7,15,30,90) сутки на 17,33%, 17,89%, 30,29%, 11,87%. Когда введение гидрокортизона прекращалось после 30 дня, объём селезенки к 90 дню становился ниже контрольной серии на 5,74% и составлял  $590,83 \pm 6,33$  куб.мм. Следовательно, данный показатель наиболее отличается от контрольных значений на 30 сутки наблюдения.

В серии животных, получавших наряду с гидрокортизоном золедроновую кислоту, объём селезенки увеличивается от  $318,17 \pm 4,64$  мг до  $651,17 \pm 10,87$  мг с течением времени эксперимента. Однако, в сравнении с интактными животными, масса селезенки крыс данной серии ниже таковой в контрольной на протяжении всего исследования на (7-90) сутки 13,61%, 10,15%, 9,1%, 8,45%. Когда введение гидрокортизона прекращалось после 30 дня, объём селезенки к 90 дню становился ниже контрольной серии на 3,5% и равен  $604,83 \pm 19,68$  мг. Следовательно, данный показатель наиболее отличается от контрольных значений на 7 сутки наблюдения.

**Таблица 2.** Показатели объема селезенки неполовозрелых крыс, подвергавшихся влиянию гидрокортизона и бисфосфоната «Зомета».

Влияние	Сроки эксперимента				
	7 дней	15 дней	30 дней	90 дней	30+60 дней
Гидрокортизон	304,5±2,98*	327,33±3,39*	483,67±2,74*	626,83±7,96*	590,83±6,33*
Гидрокортизон+ Зомета	318,17±4,64*	358,17±8,7	630,67±9,27*	651,17±10,87*	604,83±19,68
Контроль	368,33±6,45*	398,67±18,88*	693,83±8,45*	711,33±6,21*	626,83±4,38*

\* - обозначает достоверное отличие от контроля (p ≤ 0,05)



Изучаемые показатели у половозрелых крыс также подвергались изменениям на протяжении всех сроков эксперимента.

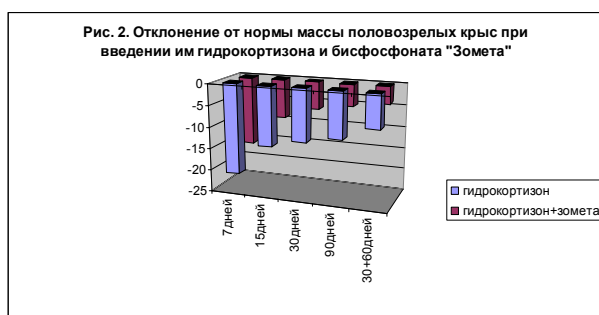
Так, у интактных животных наблюдается увеличение массы селезёнки в течение всех сроков наблюдения от 611,17±10,13мг до 837,67±8,91 мг.

В серии животных, получавших гидрокортизон, масса селезёнки увеличивается от 482,67±7,85мг до 748,5±11,08мг с течением времени эксперимента. Однако, в сравнении с интактными животными, масса селезёнки крыс

**Таблица 3.** Абсолютные показатели массы селезенки половозрелых крыс, подвергавшихся влиянию гидрокортизона и бисфосфоната «Зомета».

Влияние	сроки эксперимента				
	7дней	15дней	30дней	90дней	30+60дней
Гидрокортизон	482,6±7,85*	556,17±10,52*	620±6,97*	748,5±11,08*	708,33±7,19*
Гидрокортизон+зомета	514,83±7,49*	587,5±15,17*	661,5±14,87*	795,5±7,54*	737,67±4,59*
Контроль	611,17±10,13*	645±11,76*	705,5±5,46*	837,6±8,91*	767,83±11,43*

\*- обозначает достоверное отличие от контроля (p ≤ 0,05)



Объем селезенки у интактных животных на протяжении всех сроков эксперимента увеличивается от 625,17±6,01куб. мм до859,83±6,62 куб. мм.

В серии животных, получавших гидрокортизон, объем селезенки увеличивается от 502,17±10,94куб. мм до 780,5±8,65 куб. мм с течением времени эксперимента. Однако в сравнении с интактными животными, объем селезёнки крыс данной серии ниже таковой в контрольной на протяжении всего исследования

данной серии ниже таковой в контрольной на протяжении всего исследования на (7,15,30,90) сутки 21,02%, 13,77%, 12,11%, 10,64%. Когда введение гидрокортизона прекращалось после 30 дня, масса селезёнки к 90 дню становилась ниже контрольной на 7,74% и равна 708,33±7,19 мг. Следовательно, данный показатель наиболее отличается от контрольных значений на 7 сутки наблюдения.

В серии животных, получавших наряду с гидрокортизоном золедроновую кислоту, масса селезёнки увеличивается от 514,83±7,49 мг до 795,5±7,54 мг с течением времени эксперимента. Однако, в сравнении с интактными животными, масса селезёнки крыс данной серии ниже таковой в контрольной на протяжении всего исследования на (7,15,30,90) сутки 15,76%, 8,91%, 6,23%, 5,03%. Когда введение гидрокортизона прекращалось после 30 дня, масса селезёнки к 90 дню становилась ниже контрольной на 3,92% и равна 737,67±4,59мг. Следовательно, данный показатель наиболее отличается от контрольных значений на 7 сутки наблюдения.

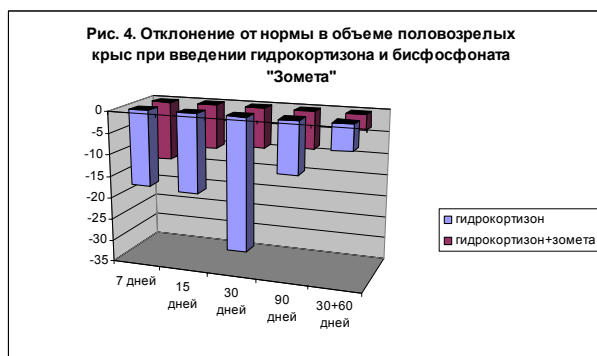
на (7,15,30,90) сутки на 19,67%, 15,68%, 13,57%, 9,22%. Когда введение гидрокортизона прекращалось после 30 дня, объем селезенки к 90 дню становился ниже контрольной серии на 6,82% и составлял 720,83±7,27 куб.мм. Следовательно, данный показатель наиболее отличается от контрольных значений на 7 сутки наблюдения.

В серии животных, получавших наряду с гидрокортизоном золедроновую кислоту, объем селезёнки увеличивается от 550±9,27мг до 796,33±5,56мг с течением времени эксперимента. Однако, в сравнении с интактными животными, масса селезёнки крыс данной серии ниже таковой в контрольной на протяжении всего исследования на (7,15,30,90) сутки 12,02%, 9,61%, 8,37%, 7,38%. Когда введение гидрокортизона прекращалось после 30 дня, объем селезёнки к 90 дню становился ниже контрольной серии на 2,28% и равен 756±13,87мг. Следовательно, данный показатель наиболее отличается от контрольных значений на 7 сутки наблюдения.

**Таблиця 4.** Показатели объема селезенки половозрелых крыс, подвергавшихся влиянию гидрокортизона и бисфосфоната «Зомета».

Влияние	Сроки эксперимента				
	7 дней	15 дней	30 дней	90 дней	30+60 дней
Гидрокортизон	502,17±10,94*	549,33±7,45*	612,5±15,16*	780,5±8,65*	720,83±7,27*
Гидрокортизон+ Зомета	550,17±9,27*	558,83±15,41*	649,33±17,64*	796,33±5,56*	756±13,87
Контроль	625,17±6,01*	651±9,91*	708,67±8,82*	859,83±6,62	773,67±6,45

\*- обозначает достоверное отличие от контроля ( $p \leq 0,05$ )



В результате проведенного эксперимента можно сделать следующие **выводы**:

1. Селезенка весьма чувствительна к воздействиям биологически активных веществ различного происхождения, а именно к повышению уровня содержания в крови гормонов пучковой зоны коры надпочечников.

2. Применение гидрокортизона приводит к снижению массы и объема селезенки крыс по сравнению с интактными животными во все сроки наблюдения.

3. Применение золедроновой кислоты на фоне повышенного содержания в организме животных гидрокортизона в значительной степени сглаживает изменения показателей массы и объема, приближая их к контрольным значениям.

4. При изучении отклонения от нормы в массе неполовозрелых крыс мы выявили нестабильную динамику изменения показателя в отличие от половозрелых крыс, что вероятнее всего объясняется «незрелостью» иммунной системы в этом возрасте.

5. При изучении группы «реадаптации», когда животные из 90 дней исследования, лишь первые 30 дней подвергались воздействию препаратов, наблюдается приближение всех показателей к контрольным значениям. Это позволяет утверждать о том, что за 60 дней в какой-то степени происходит восстановление функции селезенки.

**В перспективе дальнейших исследований** планируется провести анализ морфометрических исследований селезенки подопытных животных.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Дранник Г.Н. – К.: Здоровье, 2006.- 389 с.
2. Журавлева Т.Б., Ягмуров О.Д., Огурцов Р.П. Функциональная морфология селезенки и лимфоидного аппарата кишечника при стрессе/ Журавлева Т.Б., Ягмуров О.Д., Огурцов Р.П. //Архив патологии. -1995. - Т. 57, № 1. - С. 56-59.

3. Западнюк В.И., Западнюк И.П., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные / Западнюк В.И., Западнюк И.П., Захария Е.А., Западнюк Б.В. – К.: Вища школа, 1983. – 383 с.

4. Зиганьшина Л.Е., Бурнашева З.А., Велеева И.Х. и др. Сравнительное изучение влияния монофосфата димесфона и бисфосфоната ксидифона на гистоморфометрические показатели строения позвонков крыс при моделировании глюкокортикоидного остеопороза / Зиганьшина Л.Е., Бурнашева З.А., Велеева И.Х. и др. // Эксперим. и Клин. Фармакология. – 2002. – Т.65, №5. – С.62-65.

5. Знагован С.Ю. Морфофункциональные свойства надпочечников интактных крыс и их изменение при введении дексаметазона / С.Ю.Знагован // Український медичний альманах. – 1998. - №2. – с.89-91.

6. Зупанец И. Безуглая Н. Клиническая фармакология глюкокортикоидов / Игорь Зупанец, Наталья Безуглая // Вісник фармакології та фармації. – 2007. - №11. – С.19-26.

7. Ивановская Т.Е. Значение иммунодефицитных состояний в патологии человека / Т.Е.Ивановская // Архив патологии. – 1983. – Т.45, №11. – с.75-79.

8. Кащенко С.А. Взаимосвязь морфогенеза костей с иммунной системой лабораторных крыс в условиях иммуносупрессии / Кащенко С.А. // Український морфологічний альманах – 2008 – Том 6, № 1 – С. 87-88.

9. Нужна О.К. Морфологічні особливості селезінки після тімектомії та дії імунорегулюючих препаратів: автореф. дис.на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец 14.03.01. «нормальна анатомія» / О.К. Нужна – Сімферополь; 2006. – 18 с.

10. Шамбах Х., Кнаппе Г., Карол В. Гормонотерапия/ Шамбах Х., Кнаппе Г., Карол В. – М.: Медицина. – 1998. -416 с.

11. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial/ Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. // JAMA-1998.-V.280.-P2077-2082.

12. Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis/ Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C. // J.Bone Miner. Res.-2004.-V.19. - P.1241-1249.

13. Kendler D., Kung A.W., Fuleihan Gel H. et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate/ Kendler D., Kung A.W., Fuleihan Gel H. // Maturitas-2004.-V.48.- P.243-251.

14. Khmel'nitskii O.K., Morozov V.G. Khavinson VKh. Changes in the histologic structure of the organs of immunogenesis during treatment with immunomodulators/ Khmel'nitskii O.K., Morozov V.G. Khavinson VKh // Arkh Patol.-1986.- V.48, № 5. - P.49-53.

Надійшла 27.04.2009 р.  
Рецензент: проф. С.А. Кашенко