

## ДІЇ НЕСЕЛЕКТИВНОГО БЛОКАТОРА ОПІОЇДНИХ ПЕПТИДІВ НАЛОКСОНУ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТИМУСА ПРИ ЗАПАЛЕННІ

©І. О. Сулхдост, Н. А. Шутова, М. О. Кучерявченко

*Харківський національний медичний університет*

**РЕЗЮМЕ.** Вивчено морфофункціональний стан тимуса на моделі карагієнового гострого асептичного запалення з використанням неселективного блокактора опіоїдних пептидів налоксону. Показано, що опіоїдні пептиди обмежують функціональну активність імунної системи, міграцію лімфоцитів в кров при гострому запаленні. Гальмівна дія опіоїдних пептидів на імунну систему при запаленні взаємопов'язана з пригніченням клітинних і подальшим наростанням ролі гуморальних імунних реакцій, подальшим посиленням хелперної й, особливо, супресорної активності.  
**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** запалення, імунна система, опіоїдні пептиди, налоксон.

**Вступ.** Дія опіоїдів опосередкує специфічними рецепторами, існування  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ -типів яких на клітинах імунної системи доведено рядом досліджень [1].

У попередніх дослідженнях показана роль опіоїдних пептидів в реакціях системи крові при запаленні [2]. Встановлений протизапальний модулюючий вплив опіоїдних пептидів на реакції різних ланок системи крові (лейкоцитів вогнища запалення, кістково-мозкових клітин, лейкоцитів периферійної крові), що полягає в обмеженні акумуляції лейкоцитів (нейтрофілів, моноцитів-макрофагів, лімфоцитів) у вогнищі гострого запалення, їх функціональної активності, гемопоезу, виходу каріоцитів з кісткового мозку в кров.

**Мета дослідження** – вивчення ролі опіоїдних пептидів в реакціях імунної системи при запаленні.

**Матеріали і методи дослідження.** Експеримент проведений на 108 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г. Моделлю запалення був гострий асептичний перитоніт, викликаний внутрішньоочеревинним введенням 5 мг  $\lambda$ -карагієну ("Sigma", США) в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію [3]. У динаміці запалення, починаючи з 3 години і по 10 добу, досліджували тимус на парафінових зрізах завтовшки 5–6 мкм. Загально-морфологічні і морфометричні дослідження проводили за допомогою оглядового забарвлення гематоксиліном-еозином [4]. У тимусі визначали об'єми мозкової речовини і кори, їх співвідношення.

В якості блокактора опіоїдних пептидів був використаний налоксон – неселективний антагоніст опіоїдних рецепторів (для ендорфінів і енкефалінів), який в дозі 2 мг/кг вводили підшкірно за 15 хв до відтворення запалення [5].

Статистичну обробку результатів здійснювали за непарним критерієм Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Під впливом налоксону в тимусі тварин вже у контролі і при запаленні підсилюються проліферативні процеси в кірковій речовині. Вони виявляються або дифуз-

ною гіперплазією, або гіперплазією з утворенням фолікулів і зберігаються аж до закінчення експерименту, перевищуючи показники у тварин з природним перебігом запалення та у інтактних тварин. У всі терміни спостережень відмічаються ознаки акцидентальної трансформації різних фаз (від I до III). Протягом першої доби переважає акцидентальна трансформація I та II фаз, у більш пізні терміни – I та III фаз. До 5–10 доби на тлі збереженої дифузної гіперплазії відмічається практично повне відновлення структури тимуса, а прояви акцидентальної трансформації не виходять за межі I фази.

Порівняно з природним перебігом запалення, об'єм кори в усі терміни більший, достовірно – на 10 добу (рис. 1), відповідно, об'єм мозкової речовини – менший; співвідношення об'ємів кори і мозкової речовини – достовірно більше практично в усі терміни, що вказує на ще більший розвиток гіперплазії та перевагу її над акцидентальною трансформацією тимуса, ніж при звичайному ході запалення, і це при тому, що більш виражена і сама акцидентальна трансформація.

Таким чином, при дії налоксону вже в контролі відбувається посилення гіперпластичних процесів у тимусі, тобто підвищення їх функціональної активності; це свідчить про те, що в нормальних умовах опіоїдні пептиди гальмують активність імунної системи. Ця закономірність зберігається і при запаленні.

При запаленні на тлі дії налоксону, порівняно з природним його перебігом, гіперплазія тимуса виражена більше. У тимусі вона переважає над посиленою акцидентальною трансформацією. Це вказує на те, що при звичайному перебігу запалення опіоїдні пептиди обмежують функціональну активність імунної системи, міграцію лімфоцитів у кров.

Відбувається посилення клітинних і послаблення гуморальних імунних реакцій. При цьому знижується хелперна і супресорна активність, причому випереджаючими темпами зменшується супресорна.

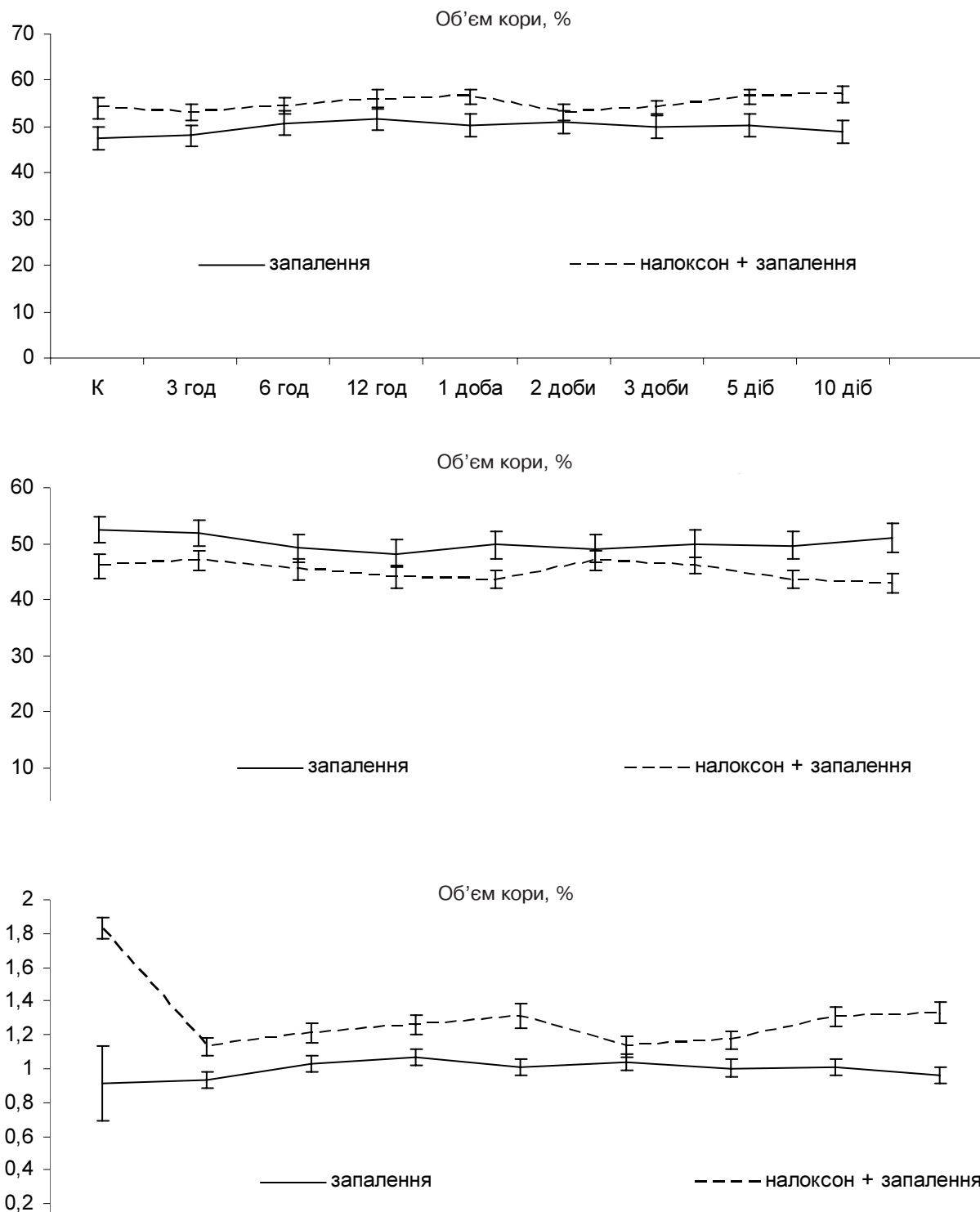


Рис. 1. Відносні об'єми кіркової і мозкової речовини тимуса у щурів при запаленні на тлі дії налоксону.

Порівняно з інтактними щурами, при запаленні на тлі дії налоксону гіперплазія тимуса і посилення виходу Т- і В-клітин в кров виражені ще більше, ніж при природному перебігу запалення. Хелперна і супресорна активність не наростає, а знижується, порівняно із звичайним перебігом

запалення, особливо супресорна. Це може свідчити про те, що подальша активація імунної системи, яка спостерігається при запаленні на тлі дії налоксону, порівняно з природним перебігом процесу, пов'язана з наростанням ролі клітинних і, навпаки, послабленням ролі гуморальних імун-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

них реакцій, послабленням хелперної і, особливо, супресорної активності.

Наведені дані узгоджуються з раніше отриманими результатами про те, що опіоїдні пептиди стримують лімфоцитарну реакцію (накопичення лімфоцитів у вогнищі, лімфопоез, вихід лімфоцитів з кісткового мозку в кров, функціональну активність лімфоцитів) при запаленні [2]. Як показують наші дослідження, зміни, що відповідають тому, відбуваються в тимусі.

Є дані про те, що у разі запалення продукція опіоїдних пептидів зростає, завдяки чому вони можуть здійснювати свою функцію протизапальних модуляторів [6]. Проте, як видно, стимулювальний ефект цитокінів перевищує обмежувальну дію опіоїдних пептидів.

**Висновок.** Гальмівна дія опіоїдних пептидів на імунну систему при запаленні взаємозв'язана з пригніченням клітинних і подальшим наростанням ролі гуморальних імунних реакцій, подальшим посиленням хелперної і, особливо, супресорної активності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Масюк Т. В. Енкефаліни як регулятори фізіологічних функцій Т. В. Масюк // Фізіол. журн. – 1998. – Т. 44, № 1–2. – С. 112–122.
2. Клименко Н. А. Патогенетическое обоснование возможности применения лигандов и блокаторов опиоидных рецепторов при воспалении / Н. А. Клименко, Е. Ю. Литвиненко В. В. Золотухин // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 3.1 (35). – С. 270–274.
3. Клименко Н. А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н. А. Клименко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – Т. 116, № 9. – С. 249–253.
4. Меркулов Г. А. Курс патогистохимической техники / Г. А. Меркулов. – Л. : Медгиз, 1961. – 340 с.
5. Воспаление и гемопоэз. / А. М. Дыгай, Н. А. Клименко. – Томск. : Изд-во Томск. ун-та, 1992. – 276 с.
6. Holaday J. W. Cardiovascular effects of endogenous opiate system / J. W. Holaday // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1983. – Vol. 23. – P. 541–594.

## **ACTIONS NONSELECTIVE BLOCKER OF NALOXONE OPIOID PEPTIDES ON THE STATE OF THYMUS ON THE BACKGROUND OF INFLAMMATION**

**©I. O. Sulkhodost, N. A. Shutova, M. O. Kucheryavchenko**

*Kharkiv National Medical University*

**SUMMARY.** The morphofunctional state of thymus is studied on the model of carrageenan induced acute aseptic inflammation with the use of unselective blocker of opioid peptides naloxone. It is shown that opioid peptides limit functional activity of the immune system, migration of lymphocytes into the blood at acute inflammation. Inhibiting action of opioid peptides on the immune system at inflammation is associated with inhibition of cellular and further increase in role of humoral immune reaction, by the further increase in helper and, especially, in suppressor activity.

**KEY WORDS:** inflammation, immune system, opioid peptides, naloxone.