

Вплив мексидолу на клітини тимуса при хронічній гіпокінезії

Изучена динамика влияния нового психотропного препарата мексидола (производное 3-оксипиридина) на клеточные показатели тимуса крыс при 30-суточной гипокинезии. Установлено, что изменения клеточного состава тимуса при хронической гипокинезии имеют стадийный характер. Профилактическое введение мексидола (100 мг/кг) модифицирует миграционные процессы лимфоидных клеток. Эффект препарата в отношении количественных показателей популяций клеток тимуса зависит от стадии стресса и синергичен природным адаптационным процессам. Максимально выраженное нормализующее действие мексидола на клетки тимуса проявляется на 30-е сутки гипокинезии.

Вступ

Відомо, що на початку гіпокінезії провідну роль відіграє стрес, викликаний примусовим обмеженням рухливості [16, 17]. Одним з органів, які найбільш чутливі до стресогенних впливів, є тимус [13]. Динаміка змін його клітинного складу в різні строки гіпокінезії відображає розвиток стадій загального адаптаційного синдрому (ЗАС) [9]. Для корекції дисфункції первинних органів імуногенезу, викликаной стресом, застосовують препарати антиоксидантної дії [7, 10, 14]. Однак у літературі наводяться суперечливі дані щодо імунотропних властивостей антиоксидантів, у тому числі похідних 3-оксипіридину [11, 14]. Серед останніх інтерес викликає новий препарат мексидол (3-окси-6-метил-2-етилпіридину сукцинат), який має широкий спектр психотропної активності [1, 2], стреспротективні властивості [3, 6], противоатеросклеротичну дію [8] і дозволений для використання в психіатричній практиці. В зв'язку з можливим застосуванням препарату для хворих, які тривалий час знаходяться на стаціонарному лікуванні, а також ведуть малорухливий спосіб життя, було вирішено дослідити ефекти мексидолу щодо клітин вилочкової залози, інволюція якої відбувається за умов гіпокінезії [9, 17].

Метою нашої роботи було вивчення в динаміці впливу мексидолу на клітинні показники тимуса при хронічній гіпокінезії.

Методика

Експерименти виконані на білих щурах-самцях (61 щур) масою 240-300 г, у яких моделювали хронічну гіпокінезію. Тварин вміщували у дерев'яні пенали на 16 год щодобово (з 17-ї до 9-ї години ранку) протягом 7, 15 і 30 діб. Мексидол у добовій дозі 100 мг/кг вводили щурам внутрішньоочередово протягом усього експерименту. Кожному

строку гіпокінезії відповідала група інтактних тварин. Оскільки значення їх показників істотно не відрізнялися від таких у інтактних щурів на початку експерименту («початковий рівень»), лише ця група приведена у статті. Тварин забивали під гексеналовим наркозом через 2 год після впливу. Реакцію тимуса оцінювали за загальною кількістю каріоцитів в органі (цитоз) та його клітинним складом. Підрахунок клітин проводили в камері Горяєва. Цитологічні показники вивчали у відбитках, пофарбованих за методом Паппенгейма [4]. Лімфоїдні елементи оцінювали відповідно до їх розмірів і морфологічних особливостей. Визначали загальну кількість каріоцитів і клітинний склад селезінки, кісткового мозку та крові для уточнення механізму дії мексидолу на лімфоїдні клітини [4]. Усі дослідження виконано на мікроскопі типу МБІ-15 (об'єктиви $16\times$ - $100\times$, окуляри $10\times$). Статистичну обробку здійснювали на ЕОМ з використанням критерію t Стьюдента, непараметричного критерію ТМФ [5] і коефіцієнту кореляції r.

Результати та їх обговорення

На 7-му добу експерименту загальна кількість клітин у тимусі істотно не відрізнялася від такої у інтактних тварин, однак спостерігалось помітне (в 2,2 рази) зниження чисельності малих тимоцитів (табл. 1). Вірогідно, це свідчить про посилення їх міграції з тимуса [7, 12]. Продовження гіпокінезії до 15 діб викликало істотне зменшення загального числа каріоцитів у тимусі за рахунок великих, середніх і малих тимоцитів (див. табл. 1), що відображає не лише посилення міграції, але й зниження проліферації [12]. На 30-ту добу експерименту загальна кількість клітин у тимусі була на 34,2 % нижча ніж у інтактних тварин, але вірогідно перевищувала значення цього показника на 15-ту добу гіпокінезії. Зменшення числа клітин відбувалося, в основному, за рахунок малих тимоцитів (див. табл. 1). Таким чином, хронічне обмеження рухливості у всі досліджені строки істотно впливає на тимус і зумовлює його різку інволюцію внаслідок посилення еміграції та пригнічення проліферативних процесів. За даними Чернова [16] обмеження рухливості викликає в організмі тварин сукупність неспецифічних змін, що формуються у вигляді ЗАС. За таких умов експерименту виражені зміни в тимусі, характерні для стадії тривоги, спостерігалися на 15-ту добу гіпокінезії. На 30-ту добу обмеження рухливості тварин нормалізувалися цитологічні показники в тимусі, що, очевидно, відповідає стадії резистентності.

Введення мексидолу щурам по-різному впливало на клітини тимуса залежно від строку гіпокінезії. На 7-му добу гіпокінезії препарат істотно не впливав на загальну кількість каріоцитів у тимусі та його окремі клітинні популяції порівняно зі значеннями показників у контрольних тварин (див. табл. 1). Об'єм кореляційних зв'язків чисельності клітинних популяцій тимуса під впливом препарату змінювався незначно порівняно з тими ж строками гіпокінезії без корекції (табл. 2). Зберігалися зв'язки між загальною кількістю клітин у тимусі та чи-

Таблиця 1. Зміни клітинного складу тимуса при хронічній гіпокінезії та її корекції мексидолом ($M \pm m$)

Показник	Початковий рівень	Гіпокінезія			Гіпокінезія та введення мексидолу		
		7 діб	15 діб	30 діб	7 діб	15 діб	30 діб
Цитоз (загальна кількість клітин), $\times 10^6$	1615 $\pm$ 558 (8)	891 $\pm$ 292 (7)	141 $\pm$ 57*,** (7)	649 $\pm$ 404*,*** (13)	944 $\pm$ 156 (8)	90 $\pm$ 60 (5)	1488 $\pm$ 592**** (13)
Великі тимоцити та бласти, % від загального числа	4,48 $\pm$ 1,76	8,1 $\pm$ 2,71	2,52 $\pm$ 0,98**	4,94 $\pm$ 2,55	10,74 $\pm$ 2,16	3,30 $\pm$ 0,74	5,62 $\pm$ 1,90
загальна кількість клітин $\times 10^6$	72,7 $\pm$ 29,1 (6)	72,2 $\pm$ 24,2 (6)	3,5 $\pm$ 1,4** (5)	3206 $\pm$ 16,2*** (7)	103,8 $\pm$ 20,8 (5)	3,0 $\pm$ 0,7 (5)	83,6 $\pm$ 28,3**** (8)
Середні тимоцити, % від загального числа	17,9 $\pm$ 5,0	28,12 $\pm$ 8,82	27,6 $\pm$ 5,86	28,97 $\pm$ 9,63	22,06 $\pm$ 4,19	25,88 $\pm$ 3,86	24,16 $\pm$ 9,93
загальна кількість клітин $\times 10^6$	289,1 $\pm$ 79,1 (6)	250,4 $\pm$ 78,6 (6)	38,9 $\pm$ 8,3*,** (5)	187,6 $\pm$ 62,3*** (7)	207,7 $\pm$ 39,6 (5)	23,3 $\pm$ 3,5 (5)	359,5 $\pm$ 147,7 (8)
Малі тимоцити, % від загального числа	77,28 $\pm$ 4,83	63,78 $\pm$ 10,82	69,88 $\pm$ 5,56	66,10 $\pm$ 11,1	67,2 $\pm$ 4,23	70,86 $\pm$ 3,24	70,22 $\pm$ 10,96
загальна кількість клітин $\times 10^6$	1248,1 $\pm$ 78,0 (6)	568,5 $\pm$ 96,2* (6)	98,5 $\pm$ 7,90*,** (5)	429,0 $\pm$ 39,9 (7)	634,4 $\pm$ 39,9 (5)	63,8 $\pm$ 3,1*** (5)	10449 $\pm$ 163,1**** (8)

Примітка. * вірогідні відмінності ($P < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами, ** порівняно з 7-добовою гіпокінезією, *** порівняно з 15-добовою гіпокінезією (за критерієм ТМФ), **** порівняно з 30-добовою гіпокінезією (за критерієм ТМФ); у дужках - число тварин.

Таблиця 2. Коефіцієнти кореляції (r) між цитологічними показниками тимуса, селезінки, кісткового мозку та крові при хронічній гіпокінезії та її корекції мексидолом

Пари ознак	Умова дослідю						
	Початковий рівень	7 дів гіпокінезії	7 дів гіпокінезії та введення мексидолу	15 дів гіпокінезії	15 дів гіпокінезії та введення мексидолу	30 дів гіпокінезії	30 дів гіпокінезії та введення мексидолу
Цитоз тимуса - великі тимоцити	+0,24	+0,40	-0,12	+0,78*	+0,96*	+0,84*	+0,14
Цитоз тимуса - середні тимоцити	+0,42	+0,78*	+0,74*	-0,25	+0,97*	+0,72*	-0,1
Цитоз тимуса - малі тимоцити	+0,79*	+0,76*	+0,98*	+0,99*	+0,95*	+0,98*	+0,7*
Цитоз тимуса - цитоз селезінки	+0,26	+0,40	-0,11	-0,62	+0,32	-0,07	-0,19
Цитоз тимуса - Т-клітини селезінки	+0,55	-0,23	+0,11	-0,37	+0,33	-0,27	-0,59
Цитоз тимуса - В-клітини селезінки	-0,55	+0,23	-0,11	+0,37	-0,33	+0,27	+0,59
Цитоз тимуса - цитоз кісткового мозку	-0,72*	-0,18	+0,15	+0,52	+0,23	-0,23	-0,16
Цитоз тимуса - лейкоцити крові	+0,21	-0,19	+0,23	-0,21	-0,62	-0,25	-0,28
Цитоз тимуса - лімфоцити крові	+0,90*	-0,21	+0,10	-0,42	-0,55	-0,45	-0,17
Великі тимоцити - малі тимоцити	-0,14	+0,76*	-0,23	+0,74*	+0,97*	+0,72	+0,28
Великі тимоцити - середні тимоцити	-0,74*	+0,78*	-0,39	+0,83*	+0,87*	+0,85*	+0,72*
Великі тимоцити - цитоз селезінки	+0,74*	+0,30	+0,74*	+0,35	+0,32	-0,10	+0,39
Великі тимоцити - Т-клітини селезінки	+0,78*	-0,72*	-0,06	-0,70*	+0,36	-0,26	-0,98*
Великі тимоцити - В-клітини селезінки	-0,78*	+0,72*	+0,06	+0,70*	-0,36	+0,26	+0,98*
Великі тимоцити - цитоз кісткового мозку	-0,95*	+0,02	+0,47	+0,42	+0,03	-0,25	+0,21
Великі тимоцити - лейкоцити крові	-0,36	+0,41	+0,07	+0,63	-0,90*	-0,83*	-0,17
Великі тимоцити - лімфоцити крові	-0,94*	+0,70*	+0,35	+0,22	+0,58	-0,37	-0,52
Середні тимоцити - малі тимоцити	-0,19	+0,29	+0,64	+0,92*	+0,94*	+0,58	+0,18
Середні тимоцити - цитоз селезінки	-0,29	+0,45	-0,19	+0,22	+0,02	-0,57	-0,38
Середні тимоцити - Т-клітини селезінки	-1,0*	-0,52	-0,25	-0,34	-0,01	-0,70*	-0,13

Закінчення табл. 2.

Пари ознак	Умова досліджу						
	Початковий рівень	7 дів гіпокінезії	7 дів гіпокінезії та введення мексидолу	15 дів гіпокінезії	15 дів гіпокінезії та введення мексидолу	30 дів гіпокінезії	30 дів гіпокінезії та введення мексидолу
Середні тимоцити - В-клітини селезінки	+1,0*	+0,52	+0,25	+0,34	+0,01	+0,70*	+0,13
Середні тимоцити - цитоз кісткового мозку	+0,35	-0,05	-0,22	+0,66	-0,16	-0,03	-0,22
Середні тимоцити - лейкоцити крові	-0,43	+0,19	-0,96*	+0,16	-0,57	-0,87*	+0,02
Середні тимоцити - лімфоцити крові	-0,09	-0,02	-0,50	+0,45	-0,49	-0,01	+0,28
Малі тимоцити - цитоз селезінки	-0,19	-0,24	-0,27	-0,07	+0,32	+0,13	+0,15
Малі тимоцити - Т-клітини селезінки	+0,39	-0,74*	-0,60	-0,41	+0,31	-0,20	-0,10
Малі тимоцити - В-клітини селезінки	-0,39	+0,74*	+0,60	+0,41	-0,31	+0,20	+0,10
Малі тимоцити - цитоз кісткового мозку	-0,50	-0,41	-0,07	+0,28	+0,08	-0,25	+0,22
Малі тимоцити - лейкоцити крові	+0,71*	-0,44	+0,36	+0,05	-0,79*	-0,79*	-0,16
Малі тимоцити - лімфоцити крові	-0,08	-0,08	+0,31	+0,22	-0,61	+0,62	-0,18

* $r > 0,07$.

сельністю їх окремих популяцій. Водночас послаблювалися взаємозв'язки числа великих і малих тимоцитів з вмістом Т-клітин у селезінці. На 15-ту добу експерименту мексидол викликав вірогідне зниження кількості малих тимоцитів порівняно з таким у тварин, що знаходилися за умов гіпокінезії, що свідчить про подальше посилення їх міграції (див. табл. 1). При цьому зберігалися тісні кореляції «внутрішньотимусних» цитологічних показників, як і в контрольній групі, однак порушувалися зв'язки числа великих тимоцитів з кількістю Т-лімфоцитів у селезінці. В ці строки гіпокінезії під впливом мексидолу встановлювалися нові зв'язки між чисельністю клітин тимуса та лейкоцитами у крові (див. табл. 2), що, очевидно, підтверджує посилене надходження зрілих Т-лімфоцитів з тимуса в кров. Такий характер міграційних процесів на фоні тісної інтеграції окремих популяцій клітинних елементів тимуса між собою, що спо-

стерігається під впливом мексидолу на 15-ту добу гіпокінезії, можна розцінювати як перехід стадії напруження адаптаційних механізмів у стадію тривоги гіпокінетичного стресу.

Введення мексидолу протягом 30-добової гіпокінезії призводило до протективної дії на тимус і його окремі клітинні популяції (великі та малі тимоцити), що, можливо, свідчить про посилення проліферації на фоні гальмування міграції тимоцитів (див. табл. 1). На користь цього припущення свідчить руйнування кореляційних зв'язків між чисельністю окремих клітинних популяцій в середині тимуса, а також між ними і числом лейкоцитів у крові, що простежувались у тварин під час 30-добової гіпокінезії, які не одержували препарат (див. табл. 2). Таким чином, на 30-ту добу гіпокінезії, яка в ці строки аналогічна стадії резистентності ЗАС, мексидол посилює визрівання й гальмує вихід Т-лімфоцитів з тимуса в кров. Цей механізм модифікації міграційних процесів лімфоїдних клітин мексидолом відрізняється від того, що спостерігається при 15-добовій гіпокінезії, однак і для даної стадії гіпокінетичного стресу він біологічно доцільний, тому що прискорює нормалізацію морфофункціональних параметрів тимуса.

Таким чином, мексидол - синтетичний антиоксидант з класу 3-оксипіридину здатний модифікувати процеси міграції та проліферації тимоцитів за умов хронічної гіпокінезії. Подібна дія препарату описана нами раніше при гострому стресі [1]. Слід зазначити, що ефект мексидолу залежить від стадії гіпокінетичного стресу та є синергічним природним процесам адаптації.

Висновки

1. Зміни клітинного складу тимуса при хронічній гіпокінезії стадійні.
2. Вплив мексидолу (100 мг/кг) на кількісні показники клітинного складу тимуса залежить від стадії гіпокінетичного стресу й синергічний природним адаптаційним процесам.
3. Найбільш відчутно нормалізуюча дія мексидолу щодо клітин тимуса проявляється на 30-ту добу гіпокінезії.

Ye.M.Vazhnichaya, T.A.Devyatkina, E.G.Kovalenko

THE DYNAMICS OF MEXIDOL'S INFLUENCE ON THYMIC CELLS UNDER THE CHRONIC HYPOKINESIA

The dynamic of mexidol's (3-oxypyridine derivate) influence on rats' thymic cells was studied under the conditions of 30-days hypokinesia. It was shown, that changes of thymic cells' content under the chronic hypokinesia developed in some stages. The prevent administration of mexidol (100 mg/kg of body weight) modified the lymphoid cells' migration. The remedy's effects on quantitative paremeters of thymic cell's populations depended on stress stage and were synergic to natural

adaptive processes. The most expressed mexidol's normalizing effect on themic cells was marked on the 30th day of hypokinesia.

Poltava Medical Stomatological Institute,
Ministry of Public Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Важничая Е.М.* Коррекция пептидным биорегулятором тимопентином и антиоксидантами стрессорных реакций клеток лимфоидной системы и крови: Автореф. дис. ...канд.мед.наук. - К., 1991. - 23 с.
2. *Воронина Т.А.* Экспериментальная психофармакология ноотропов. - В кн.: Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение): Сб. тр. Нин-та фармакологии АМН СССР. - М., 1989. - С. 8-19.
3. *Воронина Т.А., Неробоква Л.Н., Маркина Н.В. и др.* Возможные механизмы действия мембраноактивных вещества с антиоксидантными свойствами в экстремальных ситуациях. - В кн.: Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта: Сб. тр. Нин-та фармакологии АМН СССР. - М., 1990. - С. 54-77.
4. *Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И.* Стресс и система крови. - М.: Медицина, 1983. - 240 с.
5. *Гублер Е.В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. - Л.: Медицина, 1978. - 296 с.
6. *Девяткина Т.А.* Антиоксидантная система при стрессе и изыскание новых антистрессорных средств: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. - К., 1990. - 34 с.
7. *Девяткина Т.А., Тарасенко Л.М., Важничая Е.М.* Цитологические проявления стресспротективного действия антиоксидантов в иммунокомпетентных органах. - В кн.: Тез. докл. III Всесоюз. конф. «Биоантиоксидант». - М., 1990. - Т. 2. - С. 22-23.
8. *Девяткина Т.А., Коваленко Э.Г., Смирнов Л.Д.* Влияние мексидола на развитие экспериментального перекисного атероартериосклероза // Эксперим. и клин. фармакология. - 1993. - № 1. - С. 33-35.
9. *Киричек Л.Т.* Динамика реакции напряжения у крыс в условиях экспериментальной гипокинезии разной продолжительности и возможности ее коррекции // Косм. биология и авиакосмич. медицина. - 1980. - № 1. - С. 72-74.
10. *Плещитый К.Д., Давыдова Т.В., Фомина В.Г.* Экспериментальное изучение иммунокорректирующих свойств α -токоферола при стрессе // Пат. физиология и эксперим. терапия. - 1988. - № 1. - С. 38-41.
11. *Садовникова И.П.* Влияние геропротекторов-антиоксидантов на иммунные реакции // Итоги науки и техники ВИНТИ: Сер. Общие проблемы биологии. - 1986. - Т. 5. - С. 69-109.
12. *Сапин М.Р., Липченко В.Я., Коимшиди В.А.* Сезонные изменения морфологии тимуса кролика в период постнатального формирования органа // Физиология, морфология и патология тимуса / Под ред. В.В.Серова. - М., 1986. - С. 7-11.
13. *Селье Г.* Стресс без дистресса. - М.: Прогресс, 1982. - 128 с.
14. *Смирнов Л.Д., Сускова В.С.* Модуляция иммунного ответа антиоксидантами // Хим.-фармац. журн., 1989Ю - 23, № 7. - С. 373-384.
15. *Федоров Б.М.* Стресс и система кровообращения. - М.: Медицина, 1990. - 320 с.
16. *Чернов И.П.* О стресс-реакции при гипокинезии и ее влиянии на общую резистентность организма // Космич. биология и авиакосмич. медицина. - 1980. - 14, № 3. - С. 57-60.
17. *Стрессовые механизмы гипокинезии / Хасина Э., Кирилов И.* - Владивосток, 1987. - 45 с. (Препр. / АН СССР. Дальневосточный науч. центр.)

Полтав. мед. стомат. ін-т
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 05.01.94