

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-092+547.466.3+616=003.725

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА ПРИ
ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ГАМК И ЛИМФОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ИММУНИЗАЦИИ
ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ**

С.В.Шекоян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
кафедра терапии N1 и НИЦ/
375025 Ереван, ул. Корюна 2*

Ключевые слова: стресс, иммунитет, липидная пероксидация, ГАМК, лимфоциты.

В настоящее время не остается сомнений, что стресс оказывает выраженное иммунодепрессивное действие на организм, способствуя тем самым развитию вторичных иммунодефицитов [8, 9, 14, 19]. Цена таких изменений достаточно велика и выражается в развитии различных патологических состояний и заболеваний. Стрессиндуцированные нарушения функций иммунной системы связаны не только с перестройками, включающими нейромедиаторные, эндокринные и нейропептидные компоненты, но и могут быть вызваны изменениями механизмов адаптации на клеточном уровне, обусловленном интенсификацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) и подавлением активности компонентов антиоксидантной системы, лежащих в основе многих процессов в норме и при патологии [12,13,17,22], в том числе иммунологических [6,10,15].

Возможность коррекции стрессиндуцированных нарушений защитных реакций организма с помощью эндогенно активных веществ нервной и иммунной системы на основании необходимости их взаимодействия, направленного на сохранение постоянства гомеостаза [1,7,18,20], имеет важное теоретическое и практическое значение.

Учитывая вышеизложенное, проведено изучение роли продуктов жизнедеятельности лимфоцитов (ПЖЛ) тимуса в реализации влияния гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на количество антителообразующих клеток (АОК) в селезенке, ПОЛ и на активность супероксиддисмутазы (СОД) в головном мозге и печени при иммунизации иммобилизованных животных.

Материал и методы

Эксперименты поставлены на 309 беспородных крысах массой 150 – 170г.

Животных иммунизировали 8% взвесью эритроцитов барана (ЭБ) внутривенно (в/в) на следующий день после жесткой иммобилизации в течение 1,5 и 24 часов.

Количество АОК определяли по методу Jerne, Nordin [21] на 5-, 7-й дни иммунизации. ПЖЛ тимуса получали по методу А.В.Зильфяна [4] и вводили в/б в дозе 300γ по белку 3 раза в день с интервалом 6 часов до иммобилизации. ГАМК вводили в/б в дозе 100мг/кг в течение 2 дней (дважды в день).

Определение активности индуцированного ПОЛ аскорбатзависимого (АЗП) и НАДФН-зависимого (НЗП) в головном мозге и печени производили по методу Ю.А. Владимирова и А.И. Арчакова [3], а СОД — по методу Nishikimi M. et.al. [23].

Животные были разделены на следующие группы: I — контрольные, получавшие среду культивирования лимфоцитов; II — иммунизированные; III — подвергнутые иммобилизации; IV — подвергнутые иммобилизации и иммунизированные; V — получавшие ПЖЛ интактных крыс, подвергнутых иммобилизации и иммунизированные; VI — получавшие ГАМК, подвергнутые иммобилизации и иммунизированные, VII — получавшие ПЖЛ ГАМК-обработанных крыс, подвергнутые иммобилизации и иммунизации.

Результаты и обсуждение

Часовая иммобилизация практически не вызывает сдвигов в количестве АОК, что наблюдалось также рядом авторов, которыми была констатируется стимуляция иммунного ответа, что характерно для первой стадии стресс-реакции, когда происходит мобилизация защитных сил организма [8, 16].

В данных условиях эксперимента только введение ПЖЛ ГАМК-обработанных животных достоверно повышает в 1,5 раза количество АОК по сравнению с I и IV группой контрольных крыс ($9,4 \pm 0,4$ против $5,9 \pm 0,19$ и $5,8 \pm 0,36$ соответственно) на 5-й день исследования, что наблюдали и на 7-й день иммунизации.

Таблица

Содержание продуктов ПОЛ и активность СОД в мозге и печени у иммобилизованных крыс под влиянием ГАМК, ПЖЛ интактных и ГАМК-обработанных животных

Группа животных	Головной мозг			Печень		
	АЗП, мкМ	НЗП МДА, мг	СОД, ед. акт. в пробе	АЗП, мкМ	НЗП МДА/мг	СОД, ед. акт. в пробе
Контроль n = 15	0.165 ± 0.006	0.167 ± 0.009	0.556 ± 0.016	0.247 ± 0.01	0.306 ± 0.012	0.89 ± 0.033
Иммунизация n = 8	0.195 ± 0.007 p < 0.05	0.178 ± 0.009 p > 0.05	0.46 ± 0.012 p < 0.05	0.248 ± 0.007 p > 0.05	0.226 ± 0.007 p < 0.05	0.7 ± 0.015 p < 0.05
24ч. стресс n = 10	0.217 ± 0.002 p < 0.05	0.189 ± 0.004 p < 0.05	0.398 ± 0.02 p < 0.05	0.486 ± 0.03 p < 0.05	0.458 ± 0.023 p < 0.05	0.7 ± 0.03 p < 0.05
Стресс + иммунизация n = 6	0.13 ± 0.006 p < 0.05	0.187 ± 0.012 p > 0.05	0.47 ± 0.069 p > 0.05	0.106 ± 0.012 p < 0.05	0.256 ± 0.045 p > 0.05	0.51 ± 0.04 p < 0.05
ПЖЛ интактных крыс, n = 5	0.112 ± 0.014 p < 0.05	0.22 ± 0.012 p < 0.05	0.25 ± 0.028 p < 0.05	0.176 ± 0.007 p < 0.05	0.317 ± 0.014 p > 0.05	0.48 ± 0.026 p < 0.05
ГАМК n = 5	0.166 ± 0.004 p > 0.05	0.142 ± 0.01 p > 0.05	0.496 ± 0.009 p < 0.05	0.184 ± 0.009 p < 0.05	0.409 ± 0.009 p < 0.05	0.86 ± 0.11 p > 0.05
ПЖЛ ГАМК- обработанных крыс, n = 7	0.087 ± 0.003 p < 0.05	0.223 ± 0.007 p < 0.05	0.42 ± 0.016 p < 0.05	0.223 ± 0.003 p > 0.05	0.34 ± 0.01 p < 0.05	1.024 ± 0.025 p < 0.05

Иная картина наблюдалась в условиях 5-часовой иммобилизации, когда происходит уменьшение количества АОК на 5-й и, особенно, на 7-й день иммунизации ($3,2 \pm 0,2$ против $4,8 \pm 0,11$ в I контрольной группе). Предварительное введение ПЖЛ интактных животных хотя и увеличивает количество АОК по сравнению с контролем в 1,3–1,7 раза, но полной нормализации не происходит. Еще более выраженное увеличение количества АОК происходит на 5-й

($20,4 \pm 0,22$ против $8,5 \pm 0,15$ в I группе; $7,8 \pm 0,26$ в IV группе) и 7-й дни исследования ($10,4 \pm 0,22$ против $4,8 \pm 0,11$ и $3,2 \pm 0,2$ соответственно).

При 24-часовой иммобилизации наблюдается подобная картина: введение ПЖЛ ГАМК-обработанных животных оказывает выраженный иммунокорригирующий эффект на 5-й день — в 2,1 раза ($17,3 \pm 0,32$ против $8,5 \pm 0,15$ в I группе) и в 2,4 раза ($17,3 \pm 0,32$ против $7,2 \pm 0,16$ в IV группе). ГАМК и ПЖЛ интактных животных также стимулируют антителообразование, но не столь выражено (в 1,4–1,7 раза).

Таким образом, предварительное введение иммобилизованным животным ГАМК, ПЖЛ интактных и особенно ПЖЛ ГАМК-обработанных крыс способствует коррекции отрицательных последствий влияния стресса на иммунитет.

Как и следовало ожидать, основываясь на анализе литературных данных [12, 13, 17], при 24-часовой иммобилизации происходит прогрессирующее усиление ПОЛ в печени по сравнению с интактными животными как в системе АЗП (на 52,1%) так и НЗП (на 39,2%). В головном мозге активация ПОЛ не столь выражена: в системе НЗП (на 3,1%), АЗП — на 31,4% (таблица). На этом фоне происходит снижение активности СОД в обоих органах (на 21,3% — в печени и на 28,5% — в головном мозге), что и является причиной снижения мощности антиоксидантной системы, которая оказывается недостаточной для полной компенсации усилившегося ПОЛ, вследствие чего окислительная деструкция способствует нарушениям функций иммунной системы.

Как видно из таблицы, предварительное введение ПЖЛ интактных животных по сравнению с иммобилизованными крысами, а также с иммунизированными после стресса оказывает очевидное антиоксидантное действие: в системе АЗП печени на 66%, в системе НЗП происходит нормализация на фоне сниженной активности СОД.

Еще более выраженным адаптогенным действием обладает ГАМК, стресс-лимитирующее действие которого показано многими исследователями [2,5,11]. Эксперименты показали, что ГАМК нормализует ПОЛ в головном мозге как по НЗП, так и по АЗП пути. Усиливается и активность СОД, не достигая однако уровня интактных животных. В печени же активность НЗП превышает контрольные величины, а активность СОД полностью нормализуется.

Эти данные подтверждают, что при стрессах по истощении резервной мощности антиоксидантных систем происходит выраженная активация ПОЛ, запускающая реакцию стресс-реализующих систем, гуморальные вещества которых вторично активируют ПОЛ, обеспечивая разрушение биологических мембран, нарушение метаболизма и гибель клеток, в том числе иммунокомпетентных [14].

Таким образом, ГАМК и ПЖЛ ГАМК-обработанных животных обладают выраженным антиоксидантным действием, причем, действие первого больше реализуется в головном мозге, а второго — в печени. Кроме того, адаптогенное действие ГАМК в печени реализуется через взаимодействие с тимическими лимфоцитами, а в головном мозге, кроме этого, возможно, реализуются и другие стресс-лимитирующие механизмы (нейромедиаторные, эндокринные и нейропептидные). Активация этих механизмов, оказывающих модулирующее влияние на течение защитных реакций организма при стрессе, можно объяснить экстраиммунным влиянием цитокинов иммунной системы по принципу обратной связи [4,7,19].

Экспериментальные данные относительно иммунокорригирующей и антиоксидантной роли лимфоцитарных медиаторов в реализации влияния ГАМК при стрессе открывают перспективы для целенаправленного поиска фармакологических препаратов эндогенного происхождения в качестве адаптогенов при экстремальных ситуациях.

Поступила 11.10.00

ԱՆՇԱՐԺԱՅՎԱԾ ԿԵՆԴՐԱՆԻՆԵՐԻ ԻՄՈՒՆԱՑՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ
ՊԱՇՏՊԱՆԱԿԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ԸՆԹԱՑՔԻ ԱՌԱՋՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ
ԳԱԿԹ-Ի ԵՎ ԼԻՄՖՈՑԻՏՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ս.Վ.Շեկոյան

Ուսումնասիրված է լիմֆոցիտար մեդիատորների դերը ԳԱԿԹ-ի ազդեցության իրացման պայմաններում, փայծախում հակամարմին առաջացնող բջիջների (ՆԱԲ) քանակի, գլխուղեղում և լյարդում լիպիդային գերօքսիդացման ու սուպերօքսիդի սինթեզի (ՍՕՂ) ակտիվության վրա 1, 5 և 24 ժամվա ընթացքում անշարժացված և իմունացված կենդանիների մոդ:

Ցույց է տրված, որ անշարժացված և ոչխարի էրիթրոցիտներով իմունացված կենդանիների նախօրոք մշակումը ԳԱԿԹ-ով, ինքնակր և առավելապես ԳԱԿԹ ստացած թիմուսային լիմֆոցիտար մեդիատորներով, նպաստում է սթրեսի իմունոդեպրեսիվ ազդեցության շրկմանը:

Միաժամանակ այդ էնդոգեն ակտիվ նյութերով, հարկապես ԳԱԿԹ-ով և ԳԱԿԹ-մշակված կենդանիների թիմուսային լիմֆոցիտար մեդիատորները, օժտված են արտահայտված հակաօքսիդանտային ազդեցությամբ, ինչը դրսևորվում է լիպիդային գերօքսիդացիայի զգալի ընկճմամբ և ՍՕՂ - ի ակտիվության բարձրացմամբ:

Ներազմությունների արդյունքները լայն հնարավորություններ են ընձեռում էնդոգեն ծագման դեղաբանական միջոցների նպատակային որոնման, որոնք որպես ադապտոգեններ հնարավոր կլինի օգտագործել էքստրեմալ պայմաններում:

THE PECULIARITIES OF THE COURSE OF PROTECTIVE REACTIONS OF THE ORGANISM UNDER GABA AND LYMPHOCYTES INFLUENCE IN IMMUNIZED ANIMALS

S.V. Shekoyan

The role of lymphocytic mediators in GABA effect on the antibody forming cells (AFC) amount in spleen, lipid peroxidation and superoxide dismutase (SOD) activity in brain and liver in immobilized animals after 1,5- and 24-hour immunisation has been studied.

It is shown, that initial GABA administration to animals immunized by sheep erythrocytes, lymphocytic thymus mediators in intact and in the highest degree GABA administered animals, promotes the correction of immunodepressive stress effect on the immunity.

Simultaneously, these endogenous active substances, especially GABA and lymphocytic thymus mediators of animals, initially administered GABA, have an expressed antioxidant effect, which is demonstrated by the inhibition of increased lipid peroxidation and SOD activity under the conditions of immobilization.

The results of investigation promote purposeful search of pharmacological preparations of endogenous origin acting as adaptogens in extremal situations.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамов В.В.* Иммунол., 1999, 3, с.62.
2. *Акопян А.А.* Мед. наука Армении, XXXIX, 1999, 1, с.47.
3. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
4. *Зильфян А.В.* Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван, 1993.
5. *Киричек Л.Т.* Int. J. on Immunorehab., 1997, 4, с.195.
6. *Коган А.Х.* Вестник РАМН, 1999, 2, с.3.
7. *Корнева Е.А.* В кн.: Иммунофизиология, С.-Пб., 1993, с.7.
8. *Корнева Е.А., Шхинек Э.К.* Гормоны и иммунная система. Л., 1988.
9. *Крыжановский Г.Н., Магаева С.Н., Макаров С.В.* Нейроиммунопатология. М., 1997.
10. *Лызова С.Н., Янковский О.Ю.* Фунд. и прикл. аспекты совр. биохимии., Труды научн. конф. С.-Пб., 1998. 2, с.405.
11. *Меерсон Ф.З., Сухих Г.Т.* Вестн. АМН СССР, 1985, 8, с.23.
12. *Мелкопян М.М.* Перекисное окисление липидов и применение антиоксидантов при акустическом стрессе. Автореф. дис. докт. Ереван, 1988.
13. *Микаелян Э.М.* Регуляция перекисного окисления при стрессе. Автореф. дис. докт. Ереван, 1989.
14. *Першин Ц.Б., Кончугова Т.В.* Стресс и иммунитет. М., 1996.
15. *Рыбникова В.Н., Ласкова И.Л.* Int. J. on Immunorehab., 1997, 4, с.95.
16. *Фролов Б.А., Корнева Е.А. и др.* В кн.: Иммунофизиология. М., 1993, с.418.
17. *Aghajany M.J.* Int. Congress of Stress. Abstr., Budapest, 1997, p.28.
18. *Blalock J.E.* Immunol. Today, 1994, 15, 11, p.504.
19. *De Souza E., Takao T. et al.* Abstr. of the First World. Congr. on Stress, Bethesda, 1994, p.53.
20. *Geenen V.G.* Neuroendocrinol., 1990, 52, 1, p.8.
21. *Jerne N.K., Nordin A.A.* Science, 1963, 140, 3565, p.405.
22. *Marzatico F., Bertorelli L. et al.* Int. Congress of Stress. Abstr., Budapest, 1997, p.80.
23. *Nishikimi M., Rao N. et al.* Biochim. Biophys. Res. Commun., 1972, 46, 2, p.849.