

**ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ АСПЕКТ АНТИСТРЕССОВОГО ДЕЙСТВИЯ
ИНМУНОФЛАМА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ***Кратенко А.С.*

Харьковский национальный медицинский университет

В связи с ростом проявлений насилия в современном обществе (террористические акты, межнациональные конфликты, агрессивное поведение в коллективе и семье), проблема агрессии человека и животных стала чрезвычайно актуальной. Большое количество работ посвящено нейроанатомическим, нейрофизиологическим, генетическим и биохимическим основам агрессии [1, 2]. В тоже время, проблеме подчинения посвящены единичные исследования [3]. Конфликтные взаимодействия приводят к развитию эмоционального стресса, который может служить источником психо-соматической патологии, в том числе, и нарушений иммунитета [5,6,7]. В связи с этим, актуальной остается проблема поиска эффективных и нетоксичных препаратов, способных предотвращать возникновение негативных проявлений стресса [4]. Стресспротекторы как самостоятельная группа препаратов выделены относительно недавно [8]. Отмечено, что наиболее эффективными являются вещества, влияющие на физиологические механизмы защиты организма от стресса, в частности, на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГНС), антиоксидантную системы. Наряду с этим, очевидна необходимость фармакологической защиты иммунной системы, которая подвергается негативному влиянию в условиях стресса.

Препараты растительного происхождения, обладающие, как правило, широким спектром действия и в меньшей степени, чем синтетические, вызывающие побочные эффекты, представляют особый интерес в качестве стресспротекторов. Среди них – иммунофлам – экстракт из коры ункаррии (*Uncaria tomentosa*) – южноамериканской лианы. Препарат занесен в Международную Фармакопею и разрешен к использованию в Украине (регистрационное свидетельство №P.0802/05136 от 05.08.02). Широкий диапазон фармакодинамических эффектов иммунофлама, в частности, противовоспалительное, иммуномодулирующее, противовоспалительное действие, обусловлен его сложным составом (около 70 физиологически активных веществ) [9]. Наличие политропного спектра действия, а также выявленного нами защитного эффекта при иммобилизации [10], определило выбор данного препарата для исследования его антистрессового и иммуномодулирующего действия в условиях стресса на модели сенсорного контакта.

**Материалы и методы
исследования**

Исследования проводились на крысах линии WAG (Вистар) массой 180-230 г. Моделью эмоционального стресса был «сенсорный контакт» для изучения агрессивного и субмиссивного поведения самцов крыс [4]. Методика заключается в размещении животных, которые выдерживались 5 суток в одиночестве, по двое в клетке, разделенной на две части прозрачной перегородкой с отверстиями. Через 20 минут перегородку убирала, и животные в течение 10 минут находились в физиологическом контакте. В течение 3-х суток формировались группы с агрессивным и субмиссивным (подчиненным) поведением. Контролем к обеим группам с альтернативными типами социального поведения были животные, которые на протяжении 5 суток находились по одному в индивидуальных клетках. В каждой группе было по 6 животных.

О состоянии надпочечников судили по величине коэффициента их массы, пересчитанной в процентах к общей массе крыс, а также по содержанию витамина С в надпочечниках [11]. В качестве интегральных показателей состояния ГГНС использовали коэффициенты массы тимуса, селезенки, сердца и состояние слизистой оболочки желудка, в которой визуально отмечали кровенаполнение, складчатость, кровоизлияния, язвы. Неспецифический иммунный ответ оценивали по показателям фагоцитарной реакции: фагоцитарному индексу (ФИ), фагоцитарному числу (ФЧ) и бактерицидной активности нейтрофилов (БАН) [12]. Цифровые данные обрабатывали статистически по методу Стьюдента с принятым в фармакологических исследованиях уровнем статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований

Модель эмоционального стресса «сенсорный контакт» приводит к статистически достоверному снижению массы селезенки у агрессивных животных и повышению массы тимуса в обеих группах ($P < 0,05$). Увеличение коэффициентов массы сердца в обеих группах было не достоверным ($P > 0,05$), а масса селезенки в субмиссивной группе животных не имела достоверных различий с контролем (рис.1).

Применение иммунофлама в условиях стресса статистически достоверно нормализует коэффициенты массы тимуса в обеих группах, предотв-

ращает снижение массы селезенки в агрессивной группе животных, а также статистически достоверно снижает массу сердца в группе субмиссивных животных относительно стресса (рис. 1).

На фоне эмоционального стресса возникают также явления, свидетельствующие о трофическом поражении слизистой оболочки желудка. При этом в агрессивной группе нарушения выявляются у 100% животных: слизистая гиперемирована, имеются многочисленные петехиальные кровоизлияния. У субмиссивных крыс слизистая оболочка поражена значительно меньше: только у 30% имеются одиночные петехии. Введение иммунофлама в значительной степени предотвращает развитие стрессового поражения слизистой желудка. В группе агрессивных животных у 30% крыс отсутствуют патологические изменения, а у субмиссивных – они выражаются только цианозом слизистой (у 50 % животных), в остальных случаях слизистая желудка без изменений.

Состояние надпочечников в условиях стрессорного влияния характеризуется тем, что в обеих группах возникает их гипертрофия ($p < 0,05$), которая в большей степени выражена у субмиссивных животных ($p < 0,05$). При этом уровень витамина С в надпочечниках остается на уровне контрольных цифр, незначительно снижаясь в группе субмиссивных крыс ($P > 0,05$) (рис.2).

Введение иммунофлама не предотвращает стрессовую гипертрофию надпочечников, а в группе агрессивных животных увеличение коэффициента их массы становится статистически достоверно выше стрессового уровня ($P < 0,05$). В то же время, содержание витамина С в надпо-

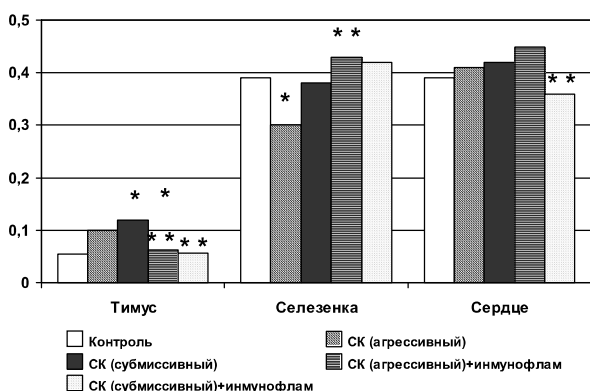


Рисунок 1

Коэффициенты массы внутренних органов крыс в условиях “Сенсорного контакта” и при введении иммунофлама.

Здесь и в последующих рисунках

*- $P \leq 0,05$ в сравнении с контролем,

** - $P \leq 0,05$ в сравнении с стрессом

чекниках возрастает в 2,5 и 3,0 раза соответственно в агрессивной и субмиссивной группах (рис. 2).

Изучение фагоцитарной активности в условиях сенсорного контакта и при введении иммунофлама выявило изменения, характеризующие иммуносупрессивное действие изучаемой модели стресса. Стресс приводит к снижению фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса и бактерицидной активности нейтрофилов ($p < 0,05$) (рис. 3, 4). При этом статистически достоверных различий между агрессивной и субмиссивной группами не наблюдается.

Применяемый в этих условиях иммунофлам достоверно повышает бактерицидную активность нейтрофилов, причем в субмиссивной группе выше контрольного уровня ($p < 0,05$). Фагоцитарное число восстанавливается в агрессивной группе животных ($p < 0,05$), а фагоцитарный индекс остается на стрессовом уровне в обеих группах ($p > 0,05$) (рис.3).

Обсуждение результатов

Полученные данные свидетельствуют об отрицательном воздействии стресса на модели «Сенсорный контакт», формирующего агрессивное и подчиненное поведение, на ГГНС и иммунную систему животных. Представляют интерес различия между агрессивными и субмиссивными группами, которые, в целом, могут свидетельствовать о преимущественной активации симпато-адреналовой системы у агрессивных (уменьшение селезенки, значительное поражение слизистой желудка) и, возможно, глюкокортикоидного звена у субмиссивных (выраженная гипертрофия надпочечников). В то же время, в литературе имеются данные о достоверном повышении артериального давления и частоты сердечных сокращений у подчиненных крыс при этой модели стресса [2]. Обращают на себя внимание такие нетипичные для классической стресс-реакции признаки, как гипертрофия тимуса и практически сохраненное на уровне контроля содержание витамина С в надпочечниках. Очевидно, модель «социального» стресса, которой является сенсорный контакт, имеет некоторые особенности, для уточнения которых необходимо изучение кортикостероидного профиля ответных реакций.

Угнетение фагоцитарной реакции, которая наблюдалась при сенсорном контакте, характерно для стресс-реакции в целом [7].

Изучаемый нами препарат иммунофлам (75 мг/кг) обладает способностью нормализовать большинство показателей ГГНС (более выражено в субмиссивной группе) и показателей фагоцитоза (фагоцитарного числа у агрессивных и бактерицидной активности нейтрофилов у субмиссивных крыс). Иммунофлам содержит

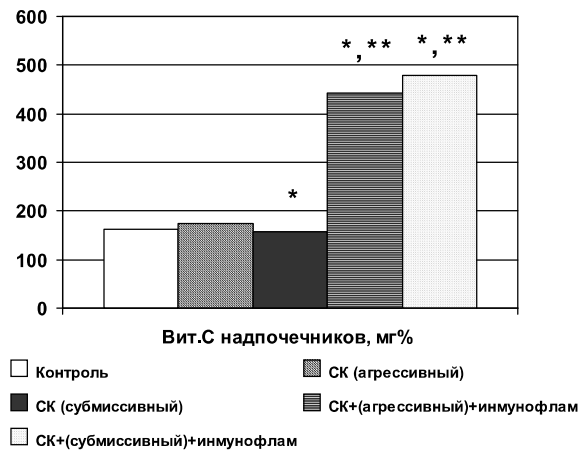
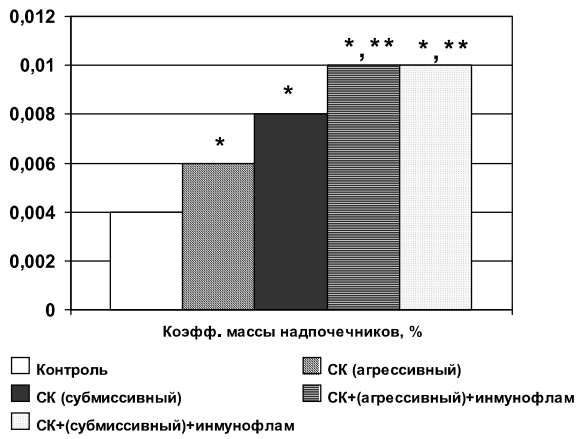


Рисунок 2

Состояние надпочечников крыс в условиях “Сенсорного контакта” и при введении инмунофлама

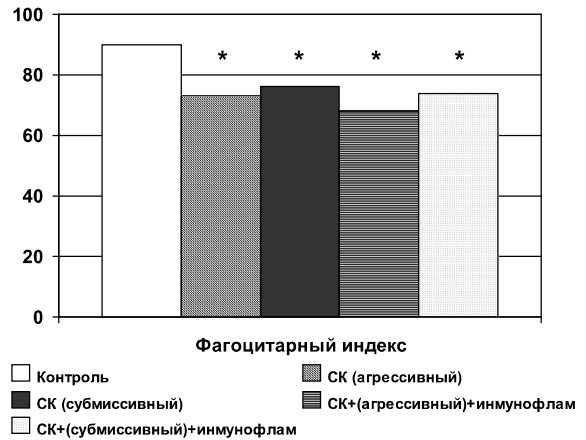
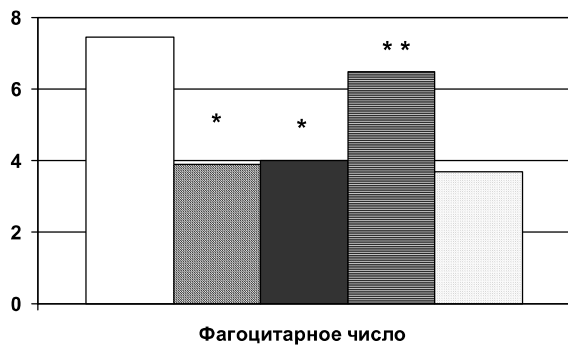


Рисунок 3

Фагоцитарная активность у крыс в условиях “Сенсорного контакта” и при введении инмунофлама.

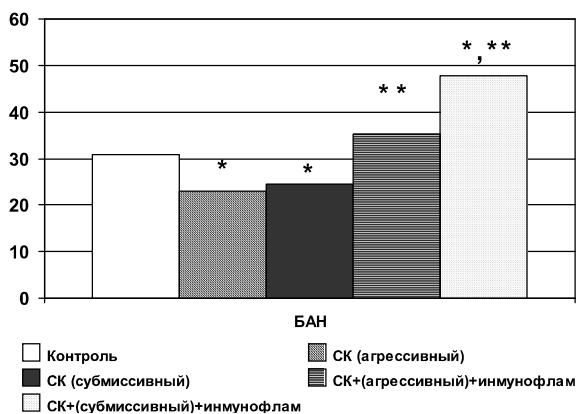


Рисунок 4

Бактерицидная активность нейтрофилов крови у крыс в условиях “Сенсорного контакта” и при введении инмунофлама.

большое количество биологически активных веществ, среди которых проантацианиды, полифенолы, тритерпены, растительные спирты, обладающие антиоксидантным действием [9], которое и определяет, по-видимому, стресспротекторную активность препарата. Однако, клиническое применение инмунофлама преимущественно основано на его иммуномодулирующих свойствах. По данным литературы [4], наличие оксииндольных алкалоидов в составе препарата обуславливает нормализацию уровня Т-лимфоцитов, повышение количества Ig G, снижение уровня циркулирующих иммунотоксических комплексов, стимуляцию фагоцитоза, продукцию NO, интерлейкинов и фактора некроза опухолей. По нашим данным иммуностимулирующее действие инмунофлама проявляется в условиях «социального» эмоционального стресса в сочетании с антистрессовыми свойствами.

Выводы

1. Препарат иммунофлам (75 мг/кг, однократно в желудок за 1 час до стресса, в течение 3-х дней) предотвращает вызванные эмоциональным стрессом «Сенсорный контакт» гипертрофию тимуса, снижение массы селезенки, трофические изменения слизистой желудка.

2. В условиях «Сенсорного контакта» иммунофлам оптимизирует фагоцитарное число в агрессивной группе животных и бактерицидную активность нейтрофилов в агрессивной и субмиссивной группах.

3. Полученные результаты могут служить экспериментальным обоснованием дальнейшего изучения иммунофлама как иммуностимулятора с антистрессовым эффектом.

Литература

1. Moyer K.E. Kinds of aggression and their physiological basis. *Commun. Behav // Biol.* 1968. № 2. 65-87.

2. Веселовська О.В., Шляхова А.В. Особливості формування підлеглого типу поведінки щурів при агоністичних зіткненнях // *Фізіол. журнал.* 2007; Т. 53, №2. С. 41-47.

3. Кудрявцева Н.Н. Особенности реакции подчиненных мышей на дистантные зоосоциальные раздражители. // *Журн. высшей нервной деятельности.* 1998. Т.38, № 1. С. 94-99.

4. Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice // *Aggres. Behav.* 1991. V.17, №5. P.285-291.

5. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. Харьков: Здоров'я, 1986. 134 с.

6. Барабой В.А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы. Київ: Фітосоціоцентр, 2006. 424 с.

7. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: Джангар, 2000. 184 с.

8. Киричек Л.Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике. Харьков:Контраст, 2008. 304 с.

9. Сулима А.П. Иммунофлам – естественный иммуномодулятор. К., 2003. 27 с.

10. Киричек Л.Т., Посохов Н.Ф., Кратенко А.С. Защитные эффекты иммунофлама при иммобилизационном стрессе в эксперименте // *Медицина сьогодні і завтра.* 2007. № 2. С. 47-50.

11. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. Київ, 2001. С. 457-471.

12. Кудрявицкий А.И. Оценка киллерной бактерицидности нейтрофилов периферической крови здоровых доноров и больных в прямом визуальном методе // *Лаб. дело.* 1985. № 1. Р. 45-47.

Поступила в редколлегию 16.06.2009

Иммуномодулирующий аспект антистрессового действия иммунофлама в эксперименте / Кратенко А.С. // *Медицина и...* – 2009. – №3.– С. 62-65

Имунофлам (75 мг/кг) в условиях эмоционального стресса при моделировании сенсорного контакта нормализует интегральные показатели стресса (коэффициенты массы внутренних органов, состояние слизистой желудка), повышает уровень витамина С в надпочечниках, предотвращает стрессовое снижение показателей фагоцитарной реакции. Наблюдаются различия выраженности стрессовых реакций, а также степени защитного действия иммунофлама в агрессивной и субмиссивной группах животных.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, сенсорный контакт, иммунофлам, стресс-протекция, иммуномодулирующее действие.

Имуномодулюющий аспект антистрессовой дії імунофламу в експерименті / Кратенко Г.С. // *Медицина і...* – 2009. – № 3. – С. 62-65

Імунофлам (75 мг/кг) за умов емоційного стресу «Сенсорний контакт» нормалізує інтегральні показники стресу (коефіцієнти маси внутрішніх органів, стан слизової оболонки шлунку), підвищує рівень вітаміну С в наднирниках, попереджує стресове зниження показників фагоцитарної реакції.

Ключові слова: емоційний стрес, сенсорний контакт, імунофлам, стрес-реакція, імуномодулююча дія.

Immunomodulative aspect of antistressive action of immunoflam et experiment / Kratenko A.S. // *Medicine and...* – 2009. – № 3. – P. 62-65

Immunoflam (75 mg/kg) during emotional stress «Sensor contact» normalizes integrative stress indexes (internal organs mass – coefficients and gastric mucose membranes state), increases vitamine C leavel at suprarenal glands, prevents stress-decreased phagocytal points.

Key words: emotional stress, «Sensor contact», immunoflam, stresspretection, immunomodulation.