

УДК 616-001.14-092.9-091.8:612.017.1

*И.В. Сорокина, Т.В. Бочарова**Харьковский национальный медицинский университет***ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ  
ПРИ ДЕЙСТВИИ ХРОНИЧЕСКОГО СВЕТОВОГО СТРЕССА**

Изучены структурные особенности органов иммунной системы (тимус и селезенка) при длительном круглосуточном освещении в эксперименте на кроликах. Установлено, что изменения в тимусе возникают уже после двух месяцев эксперимента. Гистологически обнаружены гиперплазия коркового слоя, увеличение плотности клеток и нарушения процессов созревания и дифференцировки лимфоцитов. Изменения в селезенке обнаружены после четырех месяцев круглосуточного освещения. Наблюдались признаки гиперплазии белой пульпы и увеличение клеточности в Т- и В-зонах. После 6 месяцев эксперимента отмечается уменьшение массы тимуса и селезенки. Гистологически обнаружены гипоплазия белой пульпы, уменьшение размеров и количества лимфоидных фолликулов селезенки и тимических долек, снижение интенсивности пролиферативных процессов и усиление апоптоза. В тимусе и селезенке выявлено интенсивное формирование соединительной ткани, усиление инволютивных процессов и дистрофических изменений, свидетельствующих о преждевременной возрастной инволюции органов иммунной системы.

**Ключевые слова:** *тимус, селезенка, стресс, освещение.*

Умеренный стресс является необходимым условием существования человека. Однако в жизни часто возникают необычные и даже чрезвычайные ситуации, вызывающие продолжительный стресс. В результате такого воздействия нередко развивается патология сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем организма. Ослабленный организм может стать объектом воспалительных, опухолевых и других заболеваний, что, в конечном итоге, может послужить причиной смерти больного [1].

Общеизвестными на сегодняшний день патогенными факторами для организма человека являются хронический эмоциональный стресс, курение, алкоголизм, несбалансированное питание и др. Довольно безобидный на первый взгляд фактор, как искусственное освещение, которое является жизненно необходимым для современного человека, может стать причиной развития патологических состояний. Трудно себе представить современное общество без использования искусственных источников света. Однако проблема состоит не только в использовании таких источников, а в длительности нахождения человека в условиях искус-

ственного освещения. С каждым годом растет количество людей, которые предпочитают ночной образ жизни. Связано это в значительной мере с необходимостью работы в ночное время суток, просмотром телепередач или использованием интернета, а также с ростом количества людей, страдающих бессонницей. В данном случае, по мнению многих исследователей, длительное искусственное освещение может рассматриваться как хронический стрессовый фактор, способный привести к ускоренному старению и преждевременной смерти [2, 3].

Проведенные ранее исследования свидетельствуют о негативном влиянии длительного круглосуточного освещения на функционирование сердечно-сосудистой, эндокринной и половой систем, что связано в первую очередь с развитием недостаточности пинеальной железы [4, 5]. Несмотря на то, что в последние годы появились отдельные работы о влиянии стресса на органы иммунной системы [6], большой ясности в этом вопросе все же нет. Учитывая тот факт, что иммунная система отличается динамическим развитием в отдельные периоды онтогенеза и является чувствительной к действию различных стрес-

© И.В. Сорокина, Т.В. Бочарова, 2016

совых факторов, не следует исключать возможность негативного влияния хронического светового стресса на течение иммунных реакций в организме человека и животных.

Целью данного исследования явилось определение возможного влияния хронического светового стресса на морфофункциональное состояние центрального и периферического звена иммунной системы.

**Материал и методы.** Эксперимент проведен на молодых половозрелых кроликах породы шиншилла, находившихся на стандартном рационе в условиях вивария. Контрольные животные (7 особей) находились в естественных условиях смены дня и ночи. Подопытные животные (28 особей) содержались в условиях круглосуточного освещения (днем – естественное освещение, ночью – электрическое). Животные выводились из эксперимента поэтапно через 2, 4 и 6 месяцев.

Проведено морфологическое исследование вилочковой железы и селезенки. Органометрическое исследование включало определение массы органа и ее отношение к массе тела кролика. Кусочки органов фиксировали в 10%-ном формалине, проводили через спирты в нарастающей концентрации и заливали в парафин. После этого готовили серийные срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином, по методу ван Гизона и Малори. Микроскопическое исследование было выполнено на микроскопе Olympus VX-41 (Япония). Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики, вероятность отличий между двумя средними в малых выборках определяли с помощью коэффициента Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что через 2 месяца эксперимента у подопытных животных отмечается увеличение массы тимуса, тогда как масса селезенки не отличается от таковой в группе контроля. Процентное отношение массы тимуса к массе кролика составило 0,16 %, что

выше, чем в контрольной группе (0,13 %). Через 4 месяца круглосуточного освещения увеличенной оказалась как масса тимуса, так и масса селезенки, а также процентное отношение массы органов к массе кролика по сравнению с группой контроля. Селезенка составила 0,1 % от массы кролика (контроль – 0,8 %), тимус – 0,15 % (контроль – 0,13 %). Через 6 месяцев эксперимента отмечено достоверное уменьшение массы тимуса и селезенки как по отношению к группе контроля, так и по отношению к группе кроликов через 4 месяца круглосуточного освещения (таблица). Процентное отношение массы органов к массе кроликов также было сниженным (тимус – 0,09 %, селезенка – 0,06 %).

При микроскопическом исследовании вилочковой железы кроликов после двух месяцев круглосуточного освещения определялись дольки различных размеров с признаками гиперплазии коркового вещества и усилением плотности клеточных элементов (рис. 1).

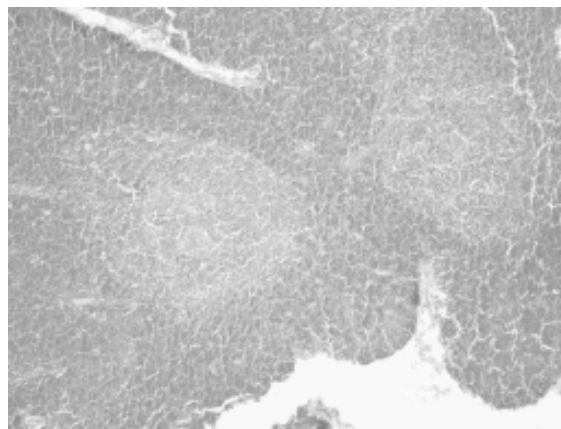


Рис. 1. Тимус кролика после двух месяцев круглосуточного освещения, окраска гематоксилин-эозином, х 200

В мозговом слое плотность расположения клеточных элементов была меньше, чем в корковом слое, тимические тельца практически не встречались. На фоне выра-

*Масса подопытных кроликов, тимуса и селезенки в динамике эксперимента, (M±m) г*

Вывод кроликов из эксперимента, через мес	Масса кролика	Масса тимуса	Масса селезенки
Контроль (n=7)	3676,0±146,9	4306,15±164,60*	3,26±0,13
2 (n=8)	3583,75±216,30	5,55±0,39	2,88±0,20
4 (n=7)	3948,57±301,10	6,01±0,46**	4,2±0,2**
6 (n=13)	4306,15±164,60*	3,98±0,25*	2,43±0,30*

*Примечание.* \*p<0,05, \*\*p<0,01 в сравнении с контрольной группой.

женной гиперплазии лимфоидного компонента признаки акцидентальной трансформации не наблюдались. Возможно, это объясняется наличием большого количества незрелых или частично детерминированных лимфоцитов, которые не способны адекватно отвечать на антигенное воздействие. Отдельные исследователи отмечали активацию гормональной функции тимуса через 1–2 месяца круглосуточного освещения [7], а также усиление функциональной активности эпителиальных клеток и пролиферативных процессов в корковом веществе с увеличением массы органа [8].

В селезенке кроликов после двух месяцев круглосуточного освещения не выявлено гистологических отличий от группы контроля. Обнаруживались тонкая капсула и трабекулы. Белая пульпа была представлена крупными фолликулами с единичными реактивными центрами. Т – зона с высокой плотностью расположения лимфоцитов, В – зона более широкая, но менее клеточная. Центральная артерия располагалась преимущественно эксцентрично в фолликулах, местами стенка была несколько отечна, с четко обозначенным просветом. Структура красной пульпы не отличалась от таковой в группе контроля.

После четырех месяцев круглосуточного освещения в тимусе определялось резкое сужение коры как по отношению к предыдущей группе (после двух месяцев), так и по отношению к группе контроля. Однако деление на мозговой и корковый слои определялось четко. Плотность клеток как в коре, так и в мозговом веществе остается достаточно высокой, тельца Гассала не встречаются. Признаки акцидентальной трансформации отсутствуют. В селезенке определялась гиперплазия белой пульпы с крупными лимфоидными фолликулами, преимущественно округлой формы. Вокруг центральных артерий определялась четко выраженная Т-зона. Характерной особенностью явилось большое количество фолликулов с выраженными герминативными центрами, что, возможно, является реакцией периферической иммунной системы на световую нагрузку (рис. 2). Подобные изменения могут быть следствием активации вилочковой железы, которую мы наблюдали в начале эксперимента, что привело к усилению миграции лимфоцитов в периферические органы иммунной системы [9]. В красной пульпе за-

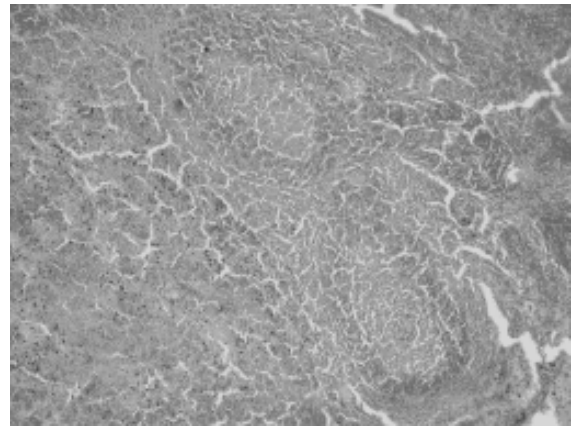


Рис. 2. Селезенка кролика после 4 месяцев круглосуточного освещения, окраска гематоксилин-эозином, х 200

метных отличий не обнаружено, однако определялось большое количество разрушенных эритроцитов. Между венозными синусами и периваскулярно выраженными выявлялись прослойки соединительной ткани, окрашенные по ван Гизону в красный цвет.

После 6-месячного воздействия круглосуточного освещения в вилочковой железе кроликов определяется выраженное уменьшение количества и размера долек по сравнению с предыдущими группами и контрольной. Визуально определяется явное преобладание стромы над паренхимой. Определяются обширные поля жировой трансформации. При окрашивании по ван Гизону определяются склеротические изменения, особенно выраженные периваскулярно (рис. 3).

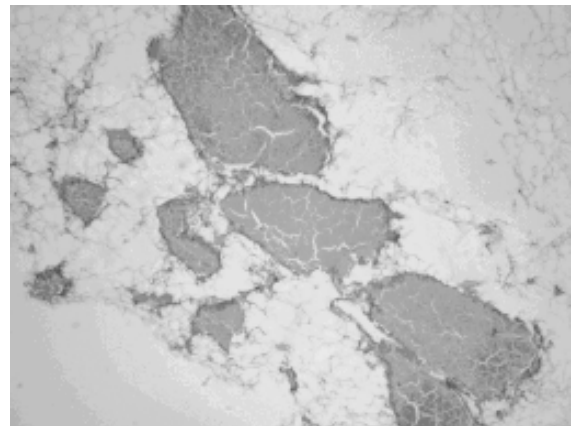


Рис. 3. Тимус кролика после 6 месяцев круглосуточного освещения, окраска по ван Гизону, х 100

Размеры коркового и мозгового слоев уменьшены, местами граница между мозговым и корковым веществом стерта. Плотность лимфоцитов визуально снижена как

в коре, так и в мозговом веществе, определяется значительное количество дистрофически измененных лимфоцитов, но тимические тельца все же не определяются. Отдельные авторы описывают подобные изменения в тимусе как стресс-индуцированную инволюцию и связывают ее развитие с активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и действием эндогенных глюкокортикоидов, которые регулируют процессы клеточной дифференцировки и апоптоза в вилочковой железе [10, 11].

В селезенке у данной группы подопытных животных выявлены значительные гистологические изменения как по отношению к группе контроля, так и по отношению к предыдущей группе. Микроскопически капсула и трабекулы были значительно утолщены, представлены грубой соединительной тканью (рис. 4), резко фуксинофильной при окрашивании по ван Гизону.

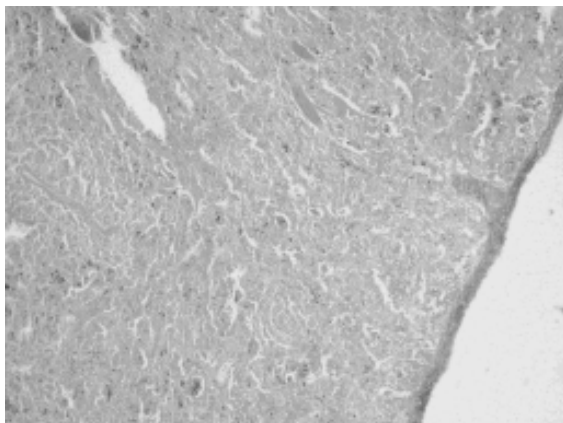


Рис. 4. Селезенка кролика после 6 месяцев круглосуточного освещения, окраска по Малори, х 100

В данном случае усиление склеротических процессов в селезенке может быть связано с преждевременной возрастной инволюцией органа [12]. Лимфоидные фолликулы белой пульпы мелкие, неправильной формы. Визуально определялось снижение плотности клеточных элементов как в Т-зоне, так и в В-зоне. Данное обстоятельство вероятнее всего обусловлено ослаблением процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, а возможно и их преждевременной гибелью, поскольку снижение пролиферативной активности лимфоцитов при

#### Литература

1. Сапин М.Р. Иммунная система, стресс и иммунодефицит / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк. – М.: АПП «Джангар», 2000. – 184 с.

стрессе напрямую связано с активацией симпатической нервной системы, способной регулировать дифференцировку и миграцию иммуноцитов [13]. Местами определялись лимфоидные фолликулы без В-зоны, представленные лишь узкой периартериальной Т-зоной. В центральных артериях определялся выраженный периваскулярный склероз, местами с резким сужением просвета сосуда. В красной пульпе – большое количество разрушенных эритроцитов и гемосидерина, имеющего внеклеточную локализацию. Между венозными синусами утолщенные прослойки грубоволокнистой соединительной ткани.

#### Выводы

1. Морфологические изменения в органах иммунной системы под действием длительной световой нагрузки происходят не одновременно.

2. Структурные изменения в тимусе выявлены уже после двух месяцев эксперимента, определены увеличение массы органа, гиперплазия лимфоидной ткани на фоне незрелости лимфоидного компонента. Изменения в селезенке наблюдались только с четвертого месяца эксперимента, увеличение массы органа обусловлено гиперплазией Т- и В-зон на фоне увеличения клеточности.

3. После 6 месяцев эксперимента у подопытных животных выявлено снижение массы тимуса и селезенки, что обусловлено гипоплазией лимфоидного компонента органов на фоне выраженных инволютивно-склеротических изменений, что связано с негативным воздействием хронического светового стресса и свидетельствует о преждевременном старении всей иммунной системы в целом.

**Перспектива дальнейших исследований:** длительное круглосуточное освещение может использоваться в качестве моделирования возрастных нарушений иммунитета для выявления особенностей взаимоотношений центральных и периферических органов иммунной системы. Необходимы дальнейшие исследования для более детального изучения органов иммунной системы с целью определения морфофункциональных изменений, обусловленных хроническим световым стрессом.

2. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения и преждевременной смерти / Л.А. Бондаренко, Л.Ю. Сергиенко, А.Р. Геворкян и др. // Световой режим, старение и рак: II Российский симпозиум с международным участием: материалы симпозиума. – Петрозаводск, 2013. – С. 23–32.
3. Постоянное освещение как фактор преждевременного старения. Роль начала воздействия / Т.А. Лотош, И.А. Виноградова, В.Н. Анисимов и др. // Световой режим, старение и рак: II Российский симпозиум с международным участием: материалы симпозиума. – Петрозаводск, 2013. – С. 204–212.
4. *Бондаренко Л.О.* Динаміка добових ритмів гормональної активності щитоподібної залози при гіпопінеалізмі, індукованому тривалим цілодобовим освітленням / Л.О. Бондаренко, Н.М. Сотник // Проблеми ендокринної патології. – 2010. – № 4. – С. 71–77.
5. *Коркушко О.В.* Функциональная недостаточность эпифиза и артериальная гипертензия: экспериментально-клиническое исследование / О.В. Коркушко, Л.А. Бондаренко, В.Б. Шатило // Журнал АМН України. – 2008. – Т.14, № 2. – С. 373–381.
6. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system / A. Carrillo-Vico, J.M. Guerrero, P.J. Lardone, et al. // *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 189–200.
7. *Лабунец И.Ф.* Влияние длительного круглосуточного освещения на суточный ритм эндокринной функции тимуса у кроликов / И.Ф. Лабунец, Л.А. Бондаренко // Световой режим, старение и рак: II Российский симпозиум с международным участием: материалы симпозиума. – Петрозаводск, 2013. – С. 186–194.
8. *Киселева Н.М.* Возможная роль тимуса в работе стресс-лимитирующей системы / Н.М. Киселева, А.Н. Иноземцев // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2010. – № 3. – С. 13–20.
9. *Волкова Л.В.* Морфофункциональные изменения в тимусе и селезенке при стрессовых воздействиях (экспериментально-морфологическое исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.00.02 «анатомия человека» / Волкова Л.В. – Москва, 1996. – 42 с.
10. *Ashwell J.D.* Glucocorticoids in T cell development and function / J.D. Ashwell, F.W. Lu, M.S. Vacchio // *Annual review of immunology*. – 2000. – № 18. – P. 309–345.
11. Restraint stress-induced thymic involution and cell apoptosis are depended on endogenous glucocorticoids / N. Tarcic, H. Ovadia, D.W. Weiss, et al. // *Neuroimmunology*. – 1998. – Vol. 82, № 1. – P. 40–46.
12. *Молдавская А.А.* Морфологические критерии строения селезенки в постнатальном онтогенезе / А.А. Молдавская, А.В. Долин // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 2. – С. 15–18.
13. *Мураева Н.А.* Возрастные аспекты приспособления иммунной системы к действию хронического стресса: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 03.00.25 «гистология, цитология, клеточная биология» / Мураева Н.А. – Волгоград, 2006. – 16 с.

#### ***Л.В. Сорокіна, Т.В. Бочарова***

#### **ДИНАМІКА ЗМІН ОРГАНІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПІД ДІЄЮ ХРОНІЧНОГО СВІТЛОВОГО СТРЕСУ**

Вивчені структурні особливості органів імунної системи (тимус і селезінка) при тривалому цілодобовому освітленні в експерименті на кролях. Встановлено, що зміни в тимусі виникають вже після двох місяців експерименту. Гістологічно виявлено гіперплазію коркового шару, підвищення щільності клітин та порушення процесів дозрівання і диференціювання лімфоцитів. Зміни в селезінці виявлені після чотирьох місяців цілодобового освітлення. Спостерігалися ознаки гіперплазії білої пульпи та підвищення клітинності в Т- та В-зонах. Після шести місяців експерименту відзначалося зменшення маси тимуса та селезінки. Гістологічно виявлено гіпоплазію білої пульпи, зменшення розмірів і кількості лімфоїдних фолікулів селезінки та тимічних часточок, зниження інтенсивності проліферативних процесів і посилення апоптозу. В тимусі і селезінці виявлено інтенсивне формування сполучної тканини, посилення інволютивних процесів та дегенеративних змін, що свідчить про передчасну вікову інволюцію органів імунної системи.

**Ключові слова:** *тимус, селезінка, стрес, освітлення.*

***I.V. Sorokina, T.V. Bocharova***

**CHANGES IN IMMUNE ORGANS IN CHRONIC LIGHT STRESS: A DYNAMIC STUDY**

Structural peculiarities of immune organs (thymus and spleen) in a prolonged all-day illumination in an experiment on rabbits were explored. It was found that changes in the thymus have already appeared after two month of the experiment. Histological study of the thymus revealed hyperplasia of the cortex, increasing the cell density and disturbances of maturation and differentiation of lymphocytes. Structural changes in the spleen were found after four month of day and night illumination. The hyperplasia of the white pulp, and an increased number of cells in T- and B-zones were observed. After six month of the experiment, the weight of the thymus and the spleen reduced. Histological study revealed hypoplasia of the white pulp, reduction in the size and number of lymphoid follicles of the spleen and thymic lobules, decreasing of the proliferative activity and increasing of the apoptosis. An intensified formation of the connective tissue, amplification of involutive processes and degenerative changes of lymphocytes were found in the spleen and the thymus as result of the premature age involution in immune organs.

***Key words:*** *thymus, spleen, stress, illumination.*

*Поступила 27.04.16*