

**О.М.Поета
А.О.Горбунов
В.Й.Мамчур**

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: інгібітори циклооксигенази, диклофенак, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, тимус, селезінка, лімфоцити.

Надійшла: 14.06.2009

Прийнята: 23.08.2009

УДК: 615.276:616.438+616.441]-091.8:579.23

ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТИМУСА ТА СЕЛЕЗІНКИ ПІД ВПЛИВОМ ІНГІБІТОРІВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ

Резюме. Вивчення впливу інгібіторів циклооксигенази на гістоморфологічну будову лімфоїдних органів проведено на білих нелінійних статеводозрілих мишах. Диклофенак натрію, мелоксикам, целекоксиб, але не рофекоксиб, виявили пригнічуючий вплив на гістоморфологічну будову імунокомпетентних органів. Макроскопічно виявлено зменшення маси тимуса та селезінки. На мікроскопічному рівні дослідження під впливом досліджуваних препаратів в тимусі спостерігалось зменшення кількості тимоцитів, за рахунок збіднення кіркової речовини. В мозковій речовині часточок тимуса спостерігались зміни мікроциркуляції у вигляді повнокрів'я венул та капілярів, стовщення стінок артеріол. В селезінці відмічалось зменшення відносного об'єму білої пульпи, зникнення реактивних центрів в фолікулах. Також часто спостерігався субкапсулярний набряк тканин селезінки, ріст відносного об'єму стромальних структур, повнокрів'я судин гемомікроциркуляторного русла. Введення високоселективного інгібітора ЦОГ-2 рофекоксиба, на мікроскопічному рівні не виказало вірогідних змін у порівнянні з контрольною групою, що свідчить про відсутність у цього препарату пригнічуючого впливу на гістоморфологічну будову імунокомпетентних органів.

Морфологія. – 2009. – Т. III, № 3. – С. 95-101.

© О.М.Поета, А.О.Горбунов, В.Й.Мамчур, 2009

Poeta O.N., Gorbunov A.A., Mamchur V.Yo. Histomorphological changes in thymus and spleen after cyclooxygenase inhibitors treatment.

Summary. The influence of cyclooxygenase inhibitors on the lymphoid organs histomorphology has been examined in the matured outbred white mice. Diclofenac, meloxicam, celecoxib, but not rofecoxib has shown depressive action on the immunocompetitive organs histomorphologic structure. Macroscopic study has revealed a decrease in the weight of the spleen and thymus. Light microscopy has shown a decrease in the number of thymocytes, due to degradation of cortex area. In the lobular medulla it has been observed microcirculation changes in the view of venules and capillaries distention, arteriolar wall thickening. In the spleen it has been shown a decrease in the white pulp volume, disappearing of the reactive centers in follicles. Also subcapsular edema and relative stroma volume increase has been seen frequently. The use of highly selective COG-2 inhibitor rofecoxib has not revealed statistically truthful changes in microscopic examination in comparison to the control group. That could vote for the absence of depressive action on the immune organ histomorphologic structure.

Key words: cyclooxygenase inhibitors, diclofenac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, thymus, spleen, lymphocytes.

Вступ

Вплив різних протизапальних засобів на імунну систему потребує спеціального вивчення, так як далеко не всі протизапальні засоби мають бажану імунокорегуючу дію.

Відомо, що серед нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЗ) диклофенак натрію та індометацин здатні пригнічувати функції імунної системи (Кресюн В.І. та співавт., 1993). При їх тривалому застосуванні виявляється вплив на різні ланки імунної системи – певні етапи формування імунної відповіді (Поета О.М. та співавт., 2008). Зокрема, вони гальмують міграцію стовбурових клітин, Т- і В- лімфоцитів, перешкоджають передаванню антигенної інформації за рахунок зниження фагоцитарної активності та хемотаксису фагоцитів (Трещинский А.И. и соавт., 2000).

Враховуючі впровадження в останнє десятиріччя в клінічну практику нових груп НПЗЗ –

переважних та високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 (Vane J.R., 1995; Макаренко О.В., Мамчур В.Й., 2007) залишається відкритим питання їх впливу на імунну систему. За даними ВООЗ, біля 20% населення у всьому світі приймають НПЗЗ: щорічно більш ніж 300 млн. людей (Щекина Е.Г. та співавт., 2005), тому вивчення їх впливу на імунну систему є актуальним розділом імунофармакології.

Метою нашого дослідження була реєстрація впливу переважного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама та високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 целекоксиба та рофекоксиба на гістоморфологічні показники лімфоїдних органів білих нелінійних мишей у порівнянні з «золотим стандартом протизапальної терапії» (Мамчур В.Й. та співавт., 2001) неселективним інгібітором ЦОГ – диклофенаком натрію.

Матеріали та методи

Дослідження були проведені на білих нелі-

нійних статевозрілих мишах (самцях та самицях), масою 18-22 г, розведення Київського інституту онкології, які були привезені до віварію ДДМА, пройшли карантин (14 діб) перед початком експерименту та утримувалися на стандартному раціоні харчування. Інгібітори циклооксигенази вводили на протязі 10 діб у дозах з розрахунку за Бутенко Г.М. та співавторів (2000). Диклофенак натрію вводили внутрішньоочеревинно в дозах 6 мг/кг та 30 мг/кг, мелоксикам внутрішньошлунково в дозах 1 мг/кг та 5 мг/кг, рофекоксиб та целекоксиб також внутрішньошлунково в дозах 3 мг/кг і 15 мг/кг та 26 мг/кг і 130 мг/кг. Контрольні групи тварин отримували відповідний розчинник (по 0,2 мл дистильованої води або фізіологічного розчину) за тією ж схемою, що й досліджувані препарати. Для досягнення поставленої мети було вивчено макро- та мікроскопічні характеристики тимуса та селезінки після десятиденного введення препаратів. Тварин виводили з експерименту парами ефіру. Після макроскопічного дослідження органів їх фіксували в 10% формаліні на фосфатному буфері (рН 7,4), зневоднювали етиловим спиртом, заливали в парафін. Гістологічні зрізи 4-5 мкм завтовшки фарбували гематоксиліном-еозином, а також азур-еозином по Папенгеймеру.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою методів параметричної статистики (t-критерію Стьюдента) (Лапач С.Н. та співавт., 2001).

Результати та їх обговорення

Тимус на макроскопічному рівні побудований з двох часток білуватого кольору, маса його в контрольних групах тварин наприкінці дослідження становила 41,5±1,6 мг. На мікроскопічному рівні виявлялась тонка сполучнотканинна капсула та перегородки, що розділяли орган на часточки. В часточках тимуса добре визначалась кіркова та мозкова речовина. Ширина кіркової речовини в контрольних групах тварин становила 430±39 мкм, відношення площини кіркової речовини до площини мозкової речовини на зрізах (кірково-мозковий індекс) становив 69,4±7,7%. Паренхіму тимуса складали чисельні лімфоцити, кількість яких переважала у кірковій речовині. Лімфоцити мали сферичну форму, щільне ядро та значний ядерно-цитоплазматичний індекс. Серед них переважали зрілі (малі) форми (діаметром до 8 мкм). В підкапсулярній зоні кіркової речовини зустрічались поодинокі юні (середні, діаметром 8-10 мкм) лімфоцити та великі (понад 10 мкм) лімфобласти. Незначну кількість клітин (менш за 3%) складали стромальні епітеліоцити, що характеризувались відросчатою формою, великим еухроматичним ядром. Судинний компонент строми був представлений гемокапілярами, венулами та дрібними артеріолами.

Селезінка контрольних тварин макроскопіч-

но мала темно-червоний або коричневий колір, відносно щільну консистенцію, була вкрита очервиною. Маса селезінки в контрольній групі тварин становила 213,0±7,7 мг. При мікроскопічному дослідженні селезінка була вкрита мезотелієм та сполучнотканинною капсулою, від якої всередину органа відходили трабекули. Внутрішній шар капсули та трабекули містили поодинокі гладком'язові клітини та кровоносні судини. Паренхіма органа була представлена червоною та білою пульпою. Імунокомпетентну частину органа складали лімфоїдні фолікули та періартеріальні лімфатичні муфти білої пульпи. Фолікули були нерівномірно розташованими на зрізах, переважали в периферичних ділянках селезінки, були чітко відокремленими один від одного та від червоної пульпи. Середній діаметр фолікулів селезінки складав 309±42 мкм. В деяких фолікулах були виявлені світлі гермінативні центри. Питомий об'єм лімфоїдної тканини селезінки становив 34,3±3,1%.

Після введення диклофенаку натрію спостерігались дозозалежні зміни маси та будови тимуса і селезінки. При введенні диклофенаку натрію в дозі 6 мг/кг маса тимуса зменшилась на 15,4% (p<0,05), а маса селезінки на 24,6% (p<0,05). Мікроскопічно тимус зберігав свою гістологічну будову, проте ширина кіркової речовини була помітно зменшеною та становила 234±25 мкм. В мозковій речовині відмічалось зменшення щільності тимоцитів, реактивні мікроциркуляторні зміни, кірково-мозковий індекс становив 52,8±5,8%. В селезінці зміни білої пульпи мали помірно виражений характер. Середній діаметр фолікулів зменшився до 195±22 мкм, при цьому питомий об'єм білої пульпи зменшився до 28±2,9%.

В дозі 30 мг/кг диклофенак натрію призвів до видимих змін на макроскопічному рівні, так колір селезінки експериментальних тварин був значно більш блідим, ніж колір селезінки контрольних тварин, маса селезінки була зменшеною на 34,2%, а маса тимуса – на 25,2% відповідно. При гістологічному дослідженні (рис. 1А) кіркова речовина часточок тимуса була суттєво зменшеною (105±12 мкм), кірково-мозковий індекс становив 33,8±3,7%. В мікросудинах спостерігався виражений стаз крові, розширення венул, періваскулярний набряк. Селезінка при макроскопічному дослідженні була зменшеною, мала ділянки субкапсулярної альтерації. На гістологічних зрізах (рис. 2А) питомий об'єм білої пульпи селезінки був зменшеним майже в три рази (13±1,4%), оформлені фолікули були поодинокими та мали невеликий розмір (середній діаметр 63±8 мкм), в них спостерігались лімфоцити з пікнотичними ядрами та зруйновані клітини. Відносний об'єм стромальних структур селезінки був підвищеним, відмічався субкапсулярний набряк, розширення кровоносних судин. Таким

чином, введення диклофенаку натрію викликало значні гістоморфологічні зміни в імунотактичних органах, стимуляцію інволютивних проце-

сів в тимусі та пригнічення білої пульпи в селезінці.

Таблиця 1
Морфометричні показники гістологічної будови тимуса та селезінки під впливом нестероїдних протизапальних лікарських засобів

Показник	Диклофенак, мг/кг			Мелоксикам, мг/кг		
	К	6	30	К	1	5
	n=9	n=8	n=6	n=10	n=8	n=9
Ширина кіркової речовини тимуса, мкм	424±36	234±25*	105±12*	436±40	382±35*	323±29*
Кірково-мозковий індекс тимуса, %	69,3±7,1	52,8±5,8*	33,8±3,7*	70,1±6,9	67,3±6,6*	62,6±6,3*
Середній розмір фолікулів селезінки, мкм	291±31	195±22*	63±8*	311±35	293±30	214±28*
Питомий об'єм білої пульпи селезінки, %	33,8±3,4	28,0±2,9*	13,0±1,4*	35,2±3,6	31,0±3,2*	29,0±3,0*

Показник	Целекоксиб, мг/кг			Рофекоксиб, мг/кг		
	К	26	130	К	3	15
	n=10	n=9	n=8	n=9	n=10	n=8
Ширина кіркової речовини тимуса, мкм	429±41	385±37*	341±35*	431±39	430±37	421±41
Кірково-мозковий індекс тимуса, %	68,7±7,0	64,5±6,3*	61,8±6,0*	69,5±6,0	70,2±6,8	63,1±6,5
Середній розмір фолікулів селезінки, мкм	328±32	290±2*8	210±24*	305±29	309±31	292±32
Питомий об'єм білої пульпи селезінки, %	34,6±3,8	29,0±2,8*	26±2,5*	33,7±3,7	33,9±3,5	30,7±3,1

Примітки: * - вірогідно відрізняються при порівнянні з контрольною групою (p<0,05);

Таблиця 2
Дозозалежний вплив інгібіторів циклооксигенази на показники абсолютної та відносної маси лімфатичних органів у білих нелінійних мишей

Показник	Диклофенак, мг/кг			Мелоксикам, мг/кг		
	К	6	30	К	1	5
	n=9	n=8	n=6	n=10	n=8	n=9
Маса тимуса, мг	39,8±1,2	33,6±1,0*	29,8±1,0*	42,0±1,8	38,1±1,2	36,4±1,7*
Відносна маса тимуса, у.о.	1,70±0,04	1,50±0,04*	1,30±0,04*	1,8±0,1	1,60±0,04	1,5±0,1*
Маса селезінки, мг	209,5±6,7	157,9±2,6*	137,8±3,3*	219,4±9,6	182,8±7,6*	169,5±12,6*
Відносна маса селезінки, у.о.	8,9±0,2	7,0±0,1*	6,1±0,2*	8,8±0,3	7,5±0,4*	7,1±0,5*

Показник	Целекоксиб, мг/кг			Рофекоксиб, мг/кг		
	К	26	130	К	3	15
	n=10	n=9	n=8	n=9	n=10	n=8
Маса тимуса, мг	40,3±2,0	36,8±1,8	35,0±2,2	41,5±1,6	43,9±1,9	40,0±1,2
Відносна маса тимуса, у.о.	1,6±0,1	1,5±0,1	1,5±0,1	1,7±0,1	1,8±0,1	1,6±0,1
Маса селезінки, мг	204,8±5,9	182,3±8,1*	168,0±7,8*	213,0±7,7	248,8±11,6*	230,6±3,2
Відносна маса селезінки, у.о.	8,3±0,2	7,5±0,3*	6,9±0,3*	8,9±0,3	10,2±0,3*	9,5±0,2

Примітки: *- вірогідно відрізняються при порівнянні з контрольною групою (p<0,05);

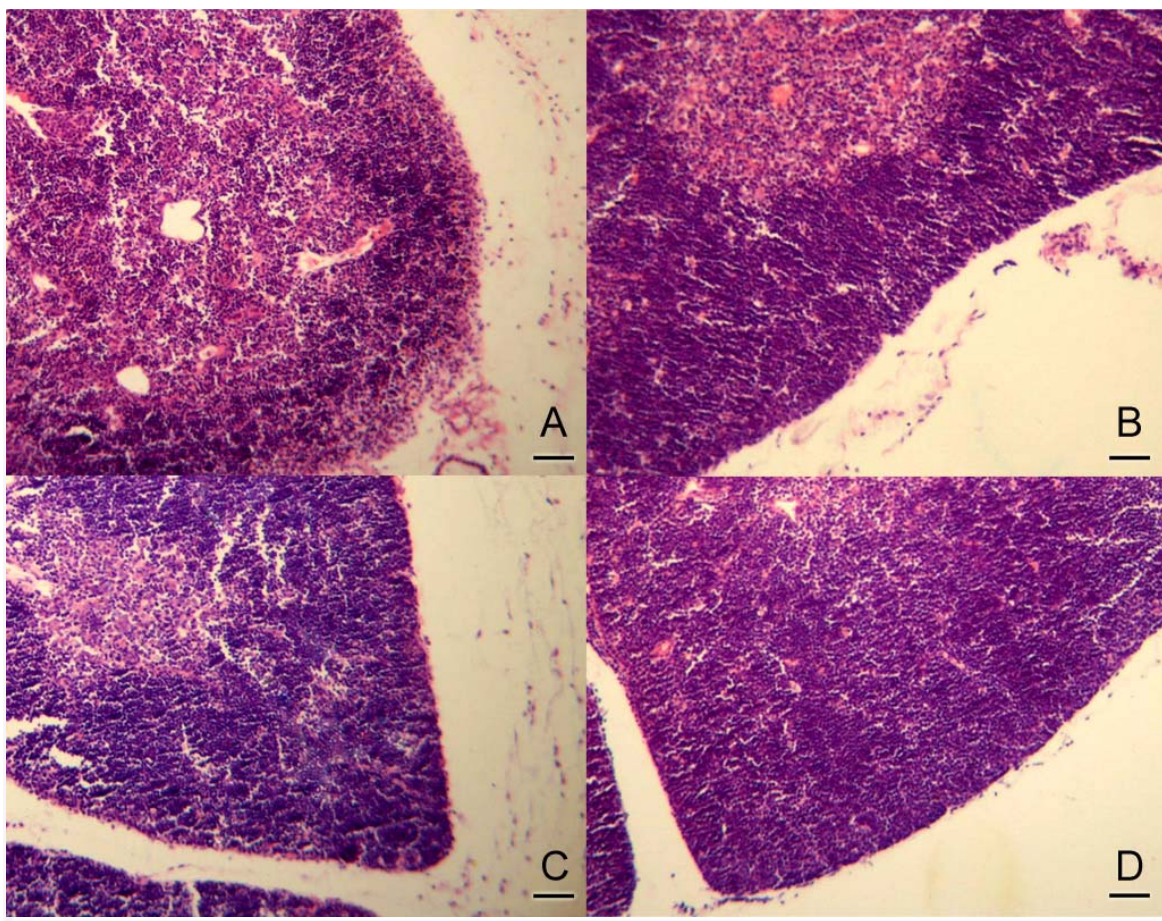


Рис. 1. Гістологічна будова тимуса на 10 добу введення препаратів: А – диклофенаку натрію 30 мг/кг, В – мелоксикаму 5 мг/кг, С – целекоксибу 130 мг/кг та D – рофекоксибу 15 мг/кг. Забарвлення гематоксилином-еозином, масштабний відрізок – 100 мкм.

Введення мелоксикаму викликало менш виражені імунодепресивні зміни в морфології тимуса та селезінки, які також мали дозозалежний характер. Так при десятиденному введенні мелоксикаму в дозі 1 мг/кг маса селезінки знижувалась на 16,7% ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою. На гістологічних зрізах тимус зберігав свою будову, ширина кіркової речовини була незначно зменшеною та становила 382 ± 35 мкм, а кірково-мозковий індекс становив $67,3 \pm 6,6\%$. В селезінці зміни білої пульпи мали слабо виражений характер, діаметр фолікулів зменшився до 293 ± 30 мкм, питомий об'єм білої пульпи селезінки зменшився до $31 \pm 3,2\%$, фолікули зі світлими гермінативними центрами були поодинокими.

Введення мелоксикаму у дозі 5 мг/кг призвело до зниження маси тимуса на 13,4%, а маси селезінки на 22,7% відповідно. При гістологічному дослідженні (рис. 1B) кіркова речовина часточок тимуса була зменшеною до 323 ± 29 мкм, кірково-мозковий індекс становив $62,6 \pm 6,3\%$, циркуляторні зміни включали помірне розширення венул. Селезінка при мікроскопічному дослідженні (рис. 2B) мала зменшений

питомий об'єм білої пульпи ($29 \pm 3,0\%$), фолікули менші за розміром (середній діаметр 214 ± 28 мкм) у порівнянні з контролем. Відносний об'єм стромальних структур селезінки був підвищеним, відмічався помірний субкапсулярний набряк та розширення дрібних кровоносних судин. Таким чином, введення мелоксикаму викликало помірні депримуючі гістоморфологічні зміни в будові імунокomпетентних органів у порівнянні з диклофенаком натрію.

Після введення целекоксибу також спостерігались дозозалежні зміни в будові тимуса та селезінки. Так, введення целекоксибу в дозі 26 мг/кг сприяло зменшенню маси селезінки на 11% ($p < 0,05$). Мікроскопічно тимус зберігав свою гістологічну будову, часточки мали добре виражену кіркову та мозкову речовину, проте ширина кіркової речовини була помітно зменшеною та становила 385 ± 37 мкм, кірково-мозковий індекс становив $64,5 \pm 6,3\%$. В селезінці зміни білої пульпи мали помірно виражений характер. Середній діаметр фолікулів зменшився до 290 ± 28 мкм, при цьому питомий об'єм білої пульпи зменшився до $29 \pm 2,8\%$.

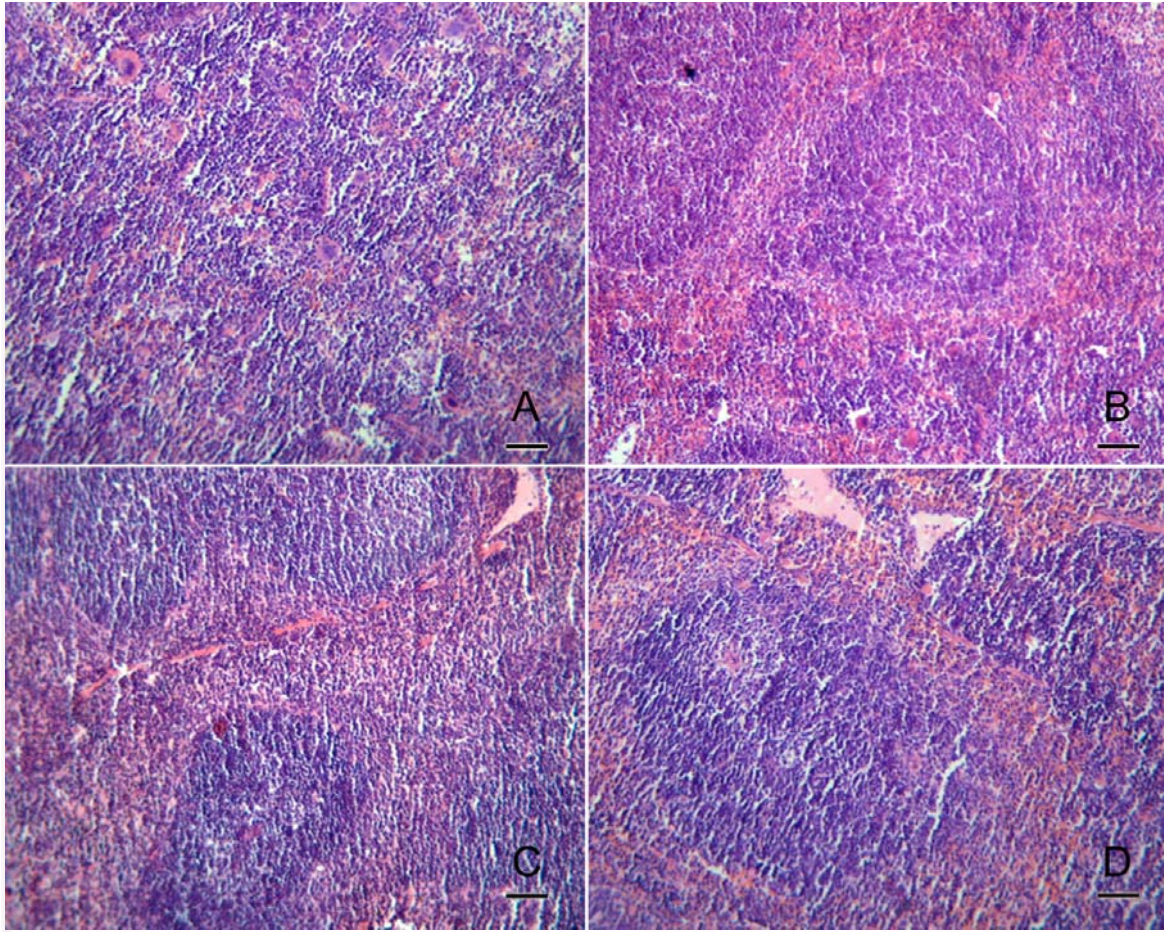


Рис. 2. Гістологічна будова селезінки на 10 добу введення препаратів: А – диклофенаку натрію 30 мг/кг, В – мелоксикаму 5 мг/кг, С – целекоксиду 130 мг/кг та D–рофекоксиду 15 мг/кг. Забарвлення гематоксилином-еозином, масштабний відрізок – 100 мкм.

При введенні целекоксиду у дозі 130 мг/кг достовірних змін маси тимуса не було виявлено, а маса селезінки знижувалась на 17,9% відповідно. При гістологічному дослідженні (рис. 1С) кіркова речовина часточок тимуса була суттєво зменшеною (341 ± 35 мкм), кірково-мозковий індекс становив $61,8 \pm 6,0\%$, в судинному руслі спостерігалось розширення венул, більш виражене в мозковій речовині. Також в мозковій речовині відмічалось зменшення щільності тимоцитів. На гістологічних зрізах селезінки (рис. 2С) питомий об'єм білої пульпи був зменшеним ($26 \pm 2,5\%$), оформлені фолікули мали невеликий розмір (середній діаметр 210 ± 24 мкм). В фолікулах не спостерігалась наявність гермінативних центрів. Відносний об'єм стромальних структур селезінки був незначно підвищеним, циркуляторні зміни мали реактивний характер. Таким чином, введення целекоксиду викликало помірно виражені морфологічні зміни в будові імунокомпетентних органів, у порівнянні зі змінами, що виникали при введенні диклофенаку натрію.

Введення рофекоксиду в дозі 3 мг/кг не призводило до макроскопічних змін в будові тимуса, але викликало достовірне збільшення маси селе-

зінки на 16,8%. Мікроскопічно спостерігалось статистично невірогідне зменшення ширини кіркової речовини часточок тимуса (430 ± 37 мкм), співвідношення кіркової речовини до мозкової було сталим ($70,2 \pm 6,8$). Лімфоїдна тканина селезінки також залишалась на рівні контролю (об'єм білої пульпи – $33,9 \pm 3,5\%$, діаметр фолікулів – 309 ± 31 мкм). В деяких фолікулах спостерігались гермінативні центри.

В дозі 15 мг/кг рофекоксид не призводив до вірогідних змін в морфології тимуса та селезінки. Маса та розміри лімфоїдних органів суттєво не відрізнялись від контрольної групи тварин. Мікроскопічно (рис. 1D) спостерігалось невірогідне зменшення ширини кіркової речовини часточок тимуса (421 ± 41 мкм), співвідношення кіркової речовини до мозкової було сталим ($63,1 \pm 6,5\%$). Лімфоїдна тканина селезінки (рис. 2D) також залишалась на рівні контролю (об'єм білої пульпи – $30,7 \pm 3,1\%$, діаметр фолікулів – 292 ± 32 мкм), деякі фолікули мали виражені гермінативні центри. Характеристики лімфоцитів на світлооптичному рівні та їх розподіл за розмірами не відрізнявся від даних в контрольній групі тварин. Таким чином, високоселективний інгібі-

тор ЦОГ-2 рофекоксиб не виявив пригнічуючої дії на гістоморфологічну будову імунокомпетентних органів.

Висновки

Диклофенак натрію, мелоксикам, целекоксиб, але не рофекоксиб виявили виражений депримуєчий вплив щодо гістоморфологічної будови імунокомпетентних органів. На макроскопічному рівні це заключалося в зменшенні маси лімфоїдних органів (табл. 2). При мікроскопічному дослідженні імунодепресивна дія зазначених НПЗЗ характеризувалась зменшенням кількості тимоцитів у першу чергу за рахунок збіднення кіркової речовини, змінами мікроциркуляції в мозковій речовині часточок тимуса у вигляді повнокрів'я венул та капілярів, стовщення стінок артеріол. В селезінці відмічалось зменшення відносного об'єму білої пульпи, зникнення реактивних центрів в фолікулах. Крім того, часто спостерігався субкапсулярний набряк тка-

нин селезінки, ріст відносного об'єма стромальних структур, повнокрів'я судин гемемокроцирляторного русла (табл. 1).

За інтенсивністю пригнічуючої дії на гістоморфологічну будову лімфоїдних органів досліджувані НПЗЗ можуть бути розташовані в ряду диклофенак натрію > мелоксикам > целекоксиб. Відсутність депримуєчого впливу на гістоморфологічну будову імунокомпетентних органів у рофекоксибу, очевидно опосередковується його високою селективністю дії щодо інгібування ЦОГ-2, яка є значно вищою ніж у інших НПЗЗ (Штрыголь С.Ю., 2005).

Перспективи подальших розробок

Планується провести подальше вивчення імунотропної активності переважних та високо-селективних інгібіторів ЦОГ-2, їх впливу на неспецифічний, клітинний імунітет та виявити зв'язок між селективністю та імунотропною активністю цих препаратів.

Літературні джерела

Бутенко Г. М. Доклінічне вивчення імуноотоксичної дії лікарських засобів (методичні рекомендації) / Г. М. Бутенко, О. П. Терешіна, Ю. М. Максимов. - К., 2000. - 19с.

Кресюн В. И. Клинические аспекты иммунофармакологии (учебно-методическое пособие) / В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора, С. С. Рыбалова // Одесса, 1993. - 208с.

Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич // К. : Морион. – 2001. - 408с.

Макаренко О. В. Інгібітори циклооксигенази – як зробити правильний вибір неопіоїдного анальгетика? / О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур // Вісник фармакології та фармації. – 2007. - № 8. - С. 48-54.

Мамчур В. Й. Експериментальний аналіз нейрофізіологічних та нейрохімічних властивостей диклофенак - натрію / В. Й. Мамчур, О. А. Подплетня, В. І. Жилюк // Ліки. - 2001. - № 1. - С. 23-27.

Поета О. М. Вивчення впливу диклофенаку натрію, мелоксикаму та целекоксибу на гумора-

льний імунітет / О. М. Поета, І. В. Котік, С. М. Коряк // Матеріали науково-практичної конференції «Безпечна фармакотерапія в Україні». – Тернопіль, 2008. – С. 62-63.

Трещинский А. И. Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике (практическое руководство) / А. И. Трещинский, Л. В. Усенко, И. А. Зупанец // К.: Морион. - 2000. - 63с.

Штрыголь С. Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов - селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 / С. Ю. Штрыголь // Провизор. – 2005. - № 2. - С. 37-42.

Щекина Е. Возможности коррекции побочных действий современных нестероидных противовоспалительных средств / Е. Щекина, С. Дроговоз, Л. Деримедведь // Вісник фармакології та фармації. – 2005. - № 8. - С.17-20.

Vane J. R. NSAID's. COX-2 inhibitions and the gut / J. R. Vane // Lancet - 1995.- Vol. 346. - P. 1105-1106.

Поета О.Н., Горбунов А.А., Мамчур В.И. Гистоморфологические изменения тимуса и селезенки под воздействием ингибиторов циклооксигеназы.

Резюме. Изучение влияния ингибиторов циклооксигеназы на гистоморфологическое строение лимфоидных органов проведено на белых нелинейных половозрелых мышях. Диклофенак натрия, мелоксикам, целекоксиб, но не рофекоксиб выявили угнетающее действие на гистоморфологическое строение иммунокомпетентных органов. Макроскопически выявлено уменьшение массы тимуса и селезенки. На микроскопическом уровне исследований в тимусе наблюдалось уменьшение количества тимоцитов, за счёт обеднения коркового вещества. В мозговом веществе долек тимуса отмечались изменения микроциркуляции в виде полнокровия венул и капилляров, утолщения стенок артериол. В селезенке выявля-

лось уменьшение относительного объёма белой пульпы, исчезновение реактивных центров в фолликулах. Также часто наблюдался субкапсулярный отёк тканей селезёнки, рост относительного объёма стромальных структур, полнокровие сосудов гемомикроциркуляторного русла. Введение высокоселективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба, на микроскопическом уровне не выявило достоверных изменений в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует об отсутствии у этого препарата угнетающего влияния на гистоморфологическое строение иммунокомпетентных органов.

Ключевые слова: ингибиторы циклооксигеназы, диклофенак, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, тимус, селезенка, лимфоциты.