

Вплив дексаметазону на реакції системи крові при запаленні

На моделі карагіненового острого асептичного перитонита у крыс показано, что под влиянием дексаметазона усиливается гранулоцитопоз, выход лейкоцитов в кровь, аккумуляция их в очаге и раньше завершается лейкоцитарная реакция, и что, таким образом, противовоспалительный эффект дексаметазона во многом реализуется за счет усиления защитно-приспособительных реакций системы крови.

Вступ

Відомо, що глюкокортикоїди викликають лейкоцитоз, посилюючи вихід лейкоцитів із кісткового мозку до крові і знижуючи - з крові в тканини [2, 4]. Разом з тим роль глюкокортикоїдів у реакціях системи крові при запаленні - процесі, в реалізації якого система крові має вирішальне значення, - вивчена недостатньо. Встановлено, що одним із ефектів дексаметазону є пригнічення індукованої синтетази окислу азоту (NO-синтетази) [8, 10] і, таким чином, продукції NO, основним джерелом якої при запаленні є стимульовані лейкоцити, і якій надається важливе значення як медіаторові запалення [11].

Мета нашого дослідження - вивчення впливу дексаметазону на реакції системи крові при запаленні.

Методика

Досліди виконані на 108 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-200 г. Моделлю запалення був гострий асептичний перитоніт, який викликали внутрішньочеревним введенням 5 мг λ -карагінену (фірми «Sigma», США) в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду [1, 6]. У різні строки запалення тварин декапітували. Реєстрували загальну кількість міелокаріоцитів у кістковому мозку стегна і мієлограму, загальну кількість лейкоцитів у крові і лейкоцитарну формулу, загальну кількість лейкоцитів і їх склад в ексудаті. Маркером функціональної активності нейтрофілів крові та ексудату була мієлопероксидаза (К.Ф. 1.11.1.7; МПО), моноцитів - макрофагів - λ -нафтилацетат-естераза (НАЕ), маркером лізосом фагоцитів обох типів - кисла фосфатаза (К.Ф. 3.1.3.2; КФ), які визначали цитохімічно згідно з методами Грехема-Кнюллі, Леффлера та Берстона [7].

Дексаметазон вводили внутрішньом'язово у дозі 500 мкг/кг за 2,5 год до відтворення запалення і потім щодобово протягом експерименту [3].

При запаленні на фоні дії дексаметазону відзначалося початкове посилення акумуляції лейкоцитів у вогнищі. Кількість нейтрофілів була більшою, ніж за природних умов запалення через 3, 12 год і, особливо, 1 добу, моноцитів - до 2-ї доби. Разом з тим з 2-ї доби спостерігалася стійка тенденція до зменшення числа нейтрофілів у вогнищі порівняно з таким при звичайному розвитку запалення, а кількість моноцитів на 5-ту - 10-ту добу була набагато меншою (рис. 1), що свідчить про більш раннє завершення лейкоцитарної реакції і запалення в цілому. Спостерігалася деяке зниження активації нейтрофілів і посилення - моноцитів. Активність МПО нейтрофілів знижувалася менше, за винятком 1-ї доби, що збігалася з різким посиленням притоку нейтрофілів на 1-шу добу; активність НАЕ моноцитів значніше відновлювалася через 6 год, 1 і 3 доби, що, ймовірно, пов'язано зі зниженим інфлюксом моноцитів до вогнища у ці терміни. Активність КФ переважала в усі строки дослідження (див. рис. 1).

Посиленій акумуляції лейкоцитів до вогнища відповідали більш рання активація грануломоноцитопоезу і прискорений вихід зрілих клітин із кісткового мозку. Вершини незрілих нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів спостерігалися раніше - на 1-шу добу проти 2-ї доби за природних умов запалення, зрілих гранулоцитів пізніше - на 3-тю і 2-гу добу відповідно. В той же час у наступні строки зміни в гемопоезі були менше виражені і відповідали більш ранньому завершенню лейкоцитарної реакції (рис. 2).

Динаміка кількості лейкоцитів у крові збігалася зі змінами акумуляції лейкоцитів у вогнищі і кістково-мозкового кровотворення. Спостерігалися менш виражені нейтрофілія та моноцитоз. Число нейтрофілів було вірогідно меншим, ніж за природних умов запалення, до 12-ї години і на 5-ту та 10-ту добу, вершина нейтрофіліозу зсувалася з 6-ї на 12-ту годину. Динаміка числа моноцитів була дуже подібною, але їх кількість при запаленні на фоні дії дексаметазону була меншою в усі строки дослідження (рис. 3). Менше виражений лейкоцитоз при посиленому виході лейкоцитів із кісткового мозку і підвищеною їх акумуляцією у вогнищі свідчить про переважання ефлюксу лейкоцитів із крові до вогнища над інфлюксом їх до крові.

Як і у вогнищі відзначено деяке зниження активації нейтрофілів і посилення моноцитів крові. Зменшення активності МПО спостерігалася на 12-ту години замість 6-ї. Активність НАЕ підвищувалася більше і помітно переважала через 6 год, 2 і 3 доби. Активність КФ була меншої порівняно з природним розвитком запалення, через 3 год, 2, 5 та 10 діб, але більшою через 6 і 12 год (див. рис. 3). Слід зазначити, що активність ферментів у лейкоцитах вогнища і крові багато в чому відображає зміни кінетики лейкоцитів.

Таким чином, при запаленні на фоні дії дексаметазону спостерігалися посилена активація грануломоноцитопоезу, підвищений вихід лейкоцитів до крові і акумуляція їх у вогнищі та більш раннє завершення лейкоцитарної реакції.

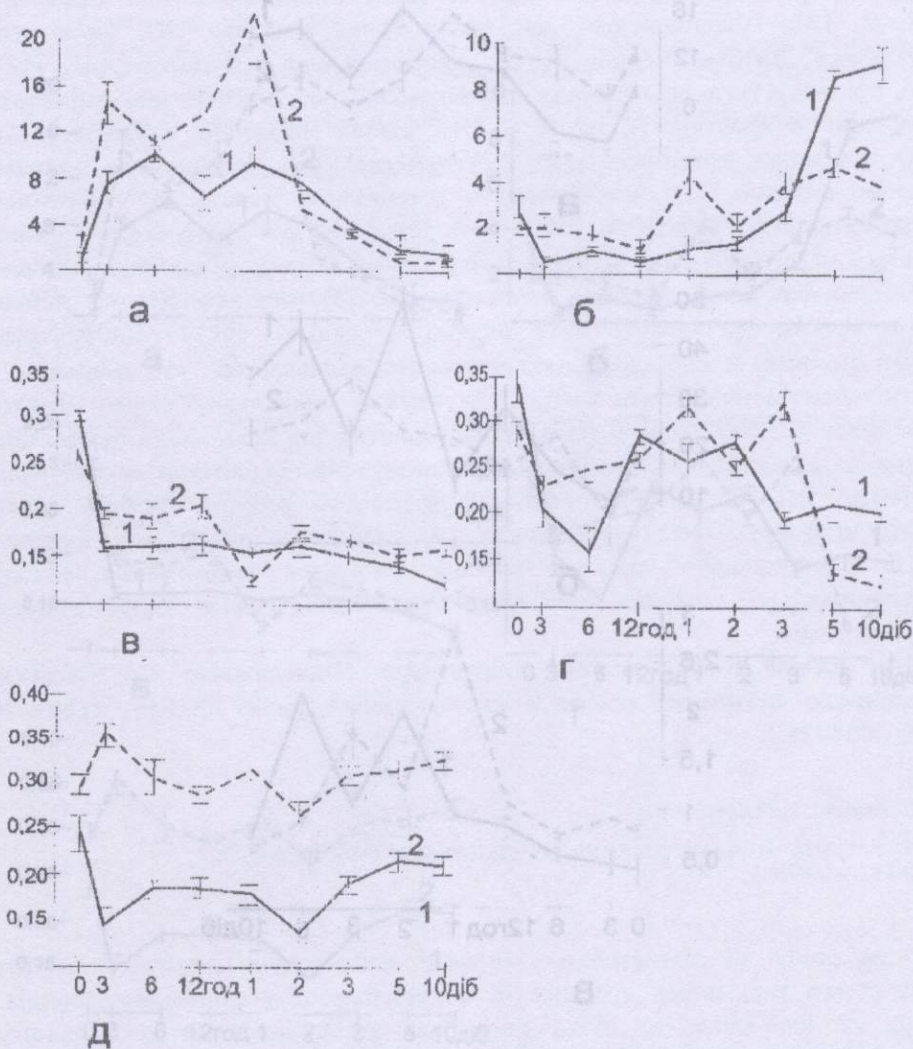
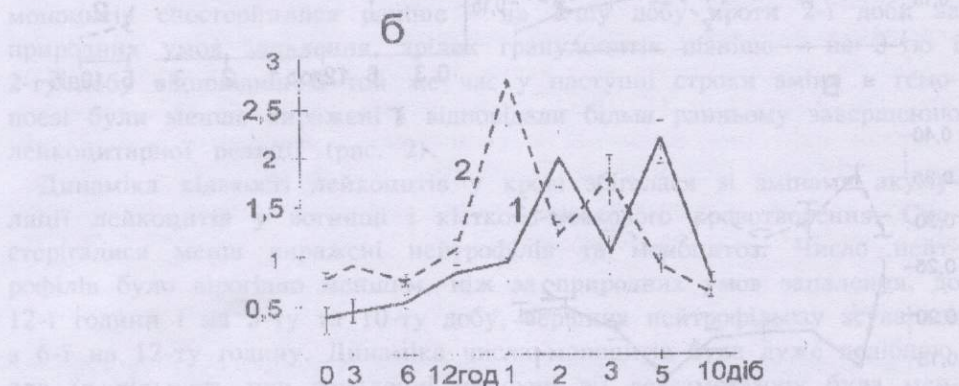
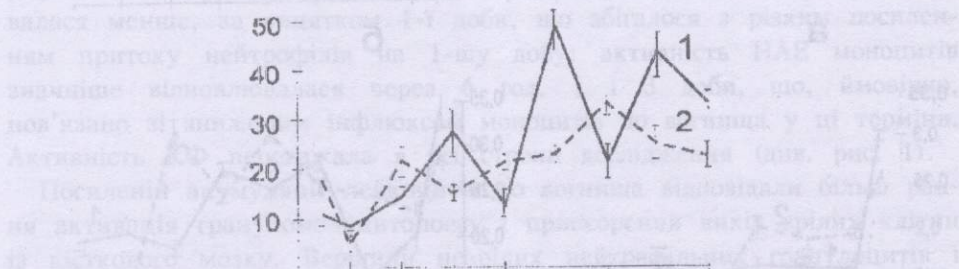


Рис. 1. Кількість ($\times 10^7$ на черевну порожнину) нейтрофілів (а) і моноцитів (б), активність (у СІК) мієлопероксидази нейтрофілів (в), α -нафтилацетат-естерази моноцитів (г) і кислої фосфатази лейкоцитів (д) в ексудаті шурів у динаміці карагіненового гострого асептичного перитоніту за природних умов його розвитку (1) і на фоні дії дексаметазону (2). Тут і на рис. 3 СІК - середній цитохімічний коефіцієнт.

Як відомо, нейтрофіли і моноцити відіграють важливу роль в розгортанні та вичуханні запальної реакції відповідно. Отже, дексаметазон чинить у відношенні до лейкоцитів про- та протизапальний ефекти. Враховуючи, що лейкоцитарна реакція в цілому і завершується раніше, можна вважати, що модулююча дія дексаметазону на лейко-

При запаленні в кістковому мозку за допомогою дексаметазону визначалося початкове по-
силення кількості незрілих нейтрофілів у крові. Крім того, нейтрофілія була
більшою, ніж за умов природних умов. У крові в 12 год після початку
ливого 1-добу, між іншим, спостерігалося збільшення кількості незрілих нейтрофілів у 2-3 рази.
Кількість незрілих нейтрофілів в крові в 12 год після початку запалення була більшою, ніж
в 0, 3, 6, 9, 12 год після початку запалення. Кількість незрілих нейтрофілів в крові в 12 год
після початку запалення була більшою, ніж в 0, 3, 6, 9, 12 год після початку запалення.

Вплив дексаметазону на вихід лейкоцитів з кісткового мозку до крові в динаміці карагіненового гострого асептичного перитоніту за природних умов його розвитку (1) на фоні дії дексаметазону (2).

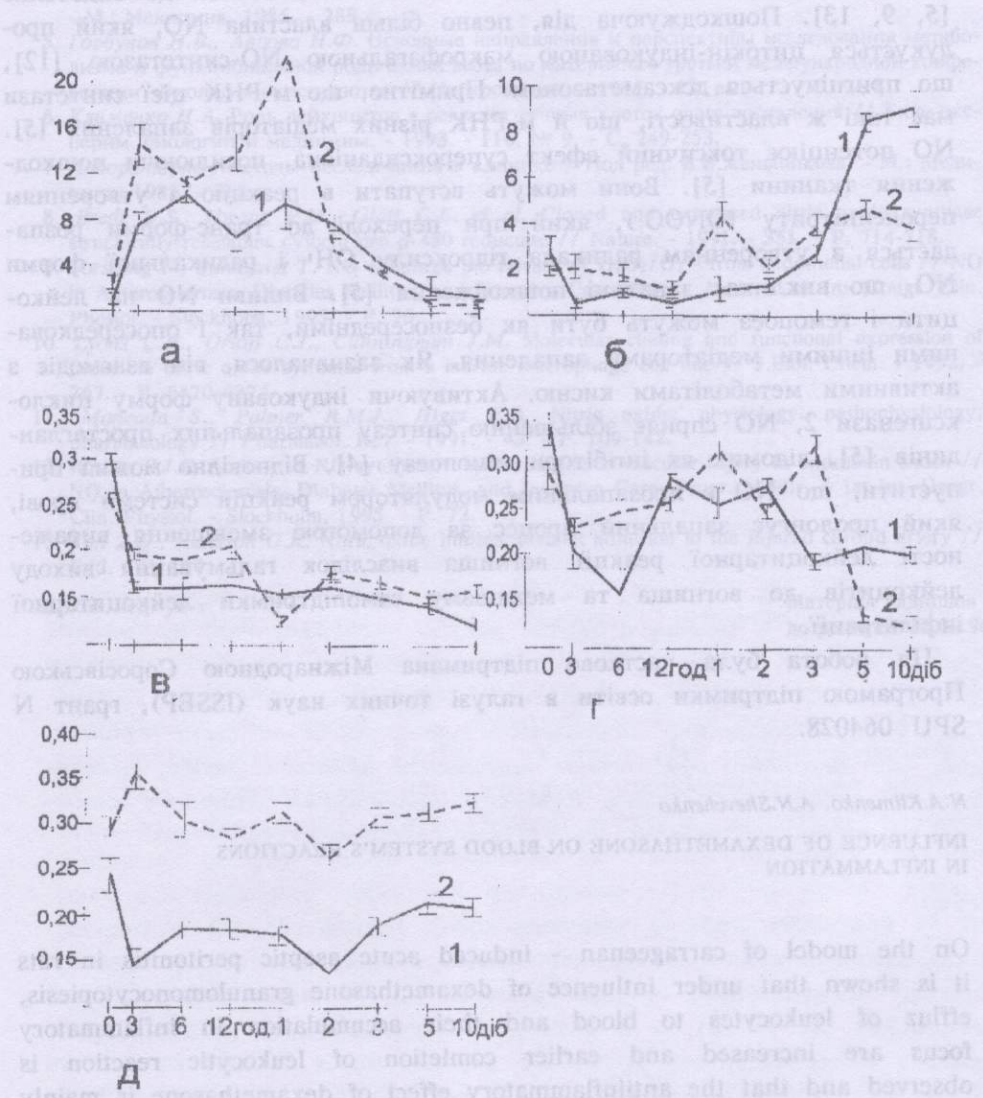


В

Рис. 2. Кількість незрілих (а), зрілих (б) нейтрофілів і моноцитів (в) у кістковому мозку щурів (х 10⁶ на стегно) у динаміці карагіненового гострого асептичного перитоніту за природних умов його розвитку (1) на фоні дії дексаметазону (2).

циту, у тому числі прозапальний ефект його відносно нейтрофілів, направлена на посилення захисно-приспосувальних властивостей запалення.

Як видно, при запаленні вплив дексаметазону на вихід лейкоцитів із кісткового мозку до крові є однонаправленим, а на ефлюкс їх із крові в тканини - протилежним дії глюкокортикоїдів на систему крові при відсутності запалення [2, 4]. В цьому, мабуть, і виражається протизапальна дія глюкокортикоїдів.



ис. 3. Кількість ($\times 10^9/\text{л}$) сегментоядерних нейтрофілів (а) і моноцитів (б), активність (у СІК) мієлопероксидази нейтрофілів (в), α -нафтилацетат-естерази моноцитів (г) і кислої фосфатази лейкоцитів (д) у периферичній крові щурів у динаміці карагієнового гострого асептичного перитоніту за природних умов його розвитку (1) і на фоні дії дексаметазону (2).

Не виключено, що висока протизапальна активність дексаметазону пов'язана саме з пригніченням синтезу NO. Останній здатний чинити захисну та токсичну ушкоджуючу дію. Захисний ефект, ймовірно, головним чином пов'язаний з NO, який продукується конститутивною ендотеліальною його синтетазою. Цей NO пригнічує утворення супер-

оксиданіона макрофагами, попереджуючи ушкодження ендотелію, посилює вивільнення метаболітів кисню ендотеліальними клітинами, гальмує активацію лейкоцитів і тромбоцитів та адгезію їх до ендотелію [5, 9, 13]. Пошкоджуюча дія, певно більш властива NO, який продукується цитокін-індукованою макрофагальною NO-синтетазою [12], що пригнічується дексаметазоном. Примітно, що м-РНК цієї синтетази має такі ж властивості, що й м-РНК різних медіаторів запалення [5]. NO потенціює токсичний ефект супероксиданіона, посилюючи пошкодження тканини [5]. Вони можуть вступати в реакцію з утворенням пероксинітриду (ONOO⁻), який при переході до транс-форми розпадається з утворенням радикала гідроксилу OH[•] і радикальної форми NO, що викликає запальні пошкодження [5]. Впливи NO на лейкоцити і гемопоез можуть бути як безпосередніми, так і опосередкованими іншими медіаторами запалення. Як зазначалося, він взаємодіє з активними метаболітами кисню. Активуючи індуковану форму циклогенітиди 2, NO сприяє збільшенню синтезу прозапальних простагландинів [5], відомих як інгібітори гемопоезу [4]. Відповідно можна припустити, що NO є прозапальним модулятором реакцій системи крові, який пролонгує запальний процес за допомогою зменшення вираженості лейкоцитарної реакції вогнища внаслідок гальмування виходу лейкоцитів до вогнища та механізму самопідтримки лейкоцитарної інфільтрації.

Ця робота була частково підтримана Міжнародною Соросівською Програмою підтримки освіти в галузі точних наук (ISSEP), грант N SPU 064028.

N.A.Klimenko, A.N.Shevchenko

INFLUENCE OF DEXAMETHASONE ON BLOOD SYSTEM'S REACTIONS IN INFLAMMATION

On the model of carrageenan - induced acute aseptic peritonitis in rats it is shown that under influence of dexamethasone granulomonocytopenia, efflux of leukocytes to blood and their accumulation in inflammatory focus are increased and earlier completion of leukocytic reaction is observed and that the antiinflammatory effect of dexamethasone is mainly realized by the way of increasing of defence-adaptative blood system's reactions.

Kharkov Medical University
Ministry of Public Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александров П.Н., Сперанская Т.В. Динамика карегиненового воспаления в условиях применения оксигенотерапии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1988. - 106, № 87. - С. 233-235.
2. Алмазов В.А., Афанасьев Б.В., Зарицкий А.Ю. и др. Физиология лейкоцитов человека. - Л.: Наука, 1979. - 232 с.

3. Вермеш И., Рыженков В.Е. Функциональное состояние гипоталамико-надпочечниковой системы у крыс с деафферентированным гипоталамусом: действие дексаметазона и ниамида // Пробл. эндокринологии. - 1974. - 20, № 3. - С. 67-70.
4. Гаврилов О.К., Козинец Г.И., Черняк Н.Б. Клетки костного мозга и периферической крови. - М.: Медицина, 1985. - 288 с.
5. Горбунов Н.В., Аврова Н.Ф. Основные направления и перспективы исследования метаболизма и функциональной роли окиси азота по материалам третьей международной конференции «Биология окиси азота» // Нейтрохимия. - 1995. - 12, вып. 1. - С. 9-18.
6. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1993. - 116, № 9. - С. 249-253.
7. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В.Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
8. Bredt D.S., Hwang P.M., Glatt C.E. et al. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome p-450 reductase // Nature. - 1991. - 351. - P. 714-718.
9. Forslung T., Sundqvist T. NO enhances the release of H₂O₂/O₂ - from endothelial cells // NO in Atherosclerosis, Diabetes Mellitus, and Intensive Care: Progr., Abstr. / 1st Int. Congr. Clin. Physiol. - Stockholm, 1995. - P. 96.
10. Lyons C.R., Orloff C.J., Cunningham J.M. Molecular cloning and functional expression of inducible nitric oxide synthase from a murine macrophage cell line // J.Biol. Chem. - 1992. - 267. - P. 6370-6374.
11. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, pharmacology // Pharmacol. Rev. - 1991. - 43. - P. 109-142.
12. Whitte B.J.R. Actions of NO synthase inhibitors on microvascular Injury in endotoxin shock // NO in Atherosclerosis, Diabetes Mellitus, and Intensive Care: Progr., Abstr. / 1st Int. Congr. Clin. Physiol. - Stockholm, 1995. - P. 72.
13. Yan Z.Q., Hansson G.K. Nitric oxide inhibits platelet adhesion to the injured carotid artery // Ibid. - P. 104.

Харків. мед. ун-т

Матеріал надійшов
до редакції 13.09.96