

М.О. Клименко, Г.Ф. Козирева

Вплив дексаметазону на реакцію тучних клітин при запаленні

На моделі карагиненового острого асептичного перитоніта у крыс показано, що введення дексаметазону приводить до більш вираженої реакції тучних клітин очага запалення, ніж при естественном розвитку процесу. Наблюдаются более значимая дегрануляция клеток, уменьшение их количества, высвобождение гистамина. Это согласуется со способностью дексаметазона усиливать аккумуляцию и дегрануляцию лейкоцитов в очаге воспаления. Полученные результаты свидетельствуют о роли усиленной активации тучных клеток в механизмах противовоспалительного действия глюкокортикоидов и подтверждают значение лейкоцитов в их реакции при воспалении.

ВСТУП

Механізми протизапальної дії глюкокортикоїдів вивчені недостатньо. Логічно припустити, що вона є результатом одночасного складного впливу різних клітин-ефекторів запалення на активність і, відповідно, на їхню взаємодію, динаміку та взаємозв'язок запальних явищ. Загальне уявлення полягає у пригніченні глюкокортикоїдами вивільнення й утворення медіаторів клітинами запалення [4, 13]. Разом з тим показано, що під впливом дексаметазону акумуляція та дегрануляція лейкоцитів – головних ефекторів запалення – посилюються. Це не суперечить протизапальній дії глюкокортикоїдів, оскільки лейкоцитарна реакція у цьому випадку завершується раніше, тобто протизапальний ефект глюкокортикоїдів багато в чому реалізується внаслідок посилення захисно-приспосувальних реакцій системи крові. Активізується також гемопоєз і надходження лейкоцитів з кісткового мозку до крові [11]. Це певною мірою узгоджується з даними літератури про те, що введення глюкокортикоїдів ззовні викликає лейкоцитоз, збільшуючи вихід лейкоцитів із кісткового мозку до крові [1, 5], а

ендогенні глюкокортикоїди, у разі стресу посилюють гемопоєз [6], який спостерігається і при запаленні [2, 6, 12, 13].

Отже, ефекти глюкокортикоїдів на різні клітини-ефектори запалення потребують подальшого дослідження. Крім того, такі дослідження дозволили виявити яку роль відіграють різні клітини у патогенезі запалення.

Мета нашого дослідження – вивчення впливу дексаметазону на реакцію тучних клітин (ТК) вогнища запалення, які є, як відомо, одними з пускових ефекторів гострого запалення.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на 102 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г, яких розподілили на дві групи: контрольну та дослідну (по 48 тварин). До дослідної групи ввійшли щури, яким на тлі модульованого перитоніту вводили дексаметазон. Дослідження проводили на 3-тю, 6-ту, 12-ту години, 1, 2, 3, 5, 10-ту добу (по 6 тварин на кожен термін). Тварини з природним перебігом запалення ввійшли до контрольної групи. У 6 інтактних щурів визначали вихідні показники. Гострий асеп-

тичний перитоніт викликали внутрішньочеревним введенням 5 мг λ -карагінену, («Sigma», США), розведеного в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію [9]. Дексаметазон вводили в дозі 500 мкг/кг внутрішньом'язово за 2,5 год до відтворення запалення, а далі - щодобово протягом експерименту [3]. Досліджували морфофункціональний стан ТК перитонеальної рідини та брижі тонкої кишки - за кількістю ТК у черевній порожнині і ступенями їхньої дегрануляції, вмістом вільного та клітинного гістаміну в перитонеальному змиві та брижі, загального гістаміну в крові. Перитонеальний змив отримували промиванням черевної порожнини 5 мл розчину Тіроде, який містив 5 Од. гепарину в 1 мл. ТК підраховували і вивчали морфологічно в камері Горяєва при забарвленні нейтральним червоним [8, 10].

Вміст вільного та клітинного гістаміну в перитонеальному змиві визначали в супернатанті і осаді відповідно після центрифугування змиву при 50 c^{-1} протягом 10 хв при $4 \text{ }^\circ\text{C}$. Вільний гістамін брижі екстрагували інкубацією тканини в розчині Тіроде впродовж 24 год при $4 \text{ }^\circ\text{C}$, клітинний - кип'ятінням тих самих шматочків тканини в новій порції розчину Тіроде протягом 10 хв [9]. Гістамін визначали флюорометричним методом [7] на спектрофлюорометрі "Hitachi" (Японія).

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При запаленні на тлі введення дексаметазону кількість ТК у черевній порожнині була віро-

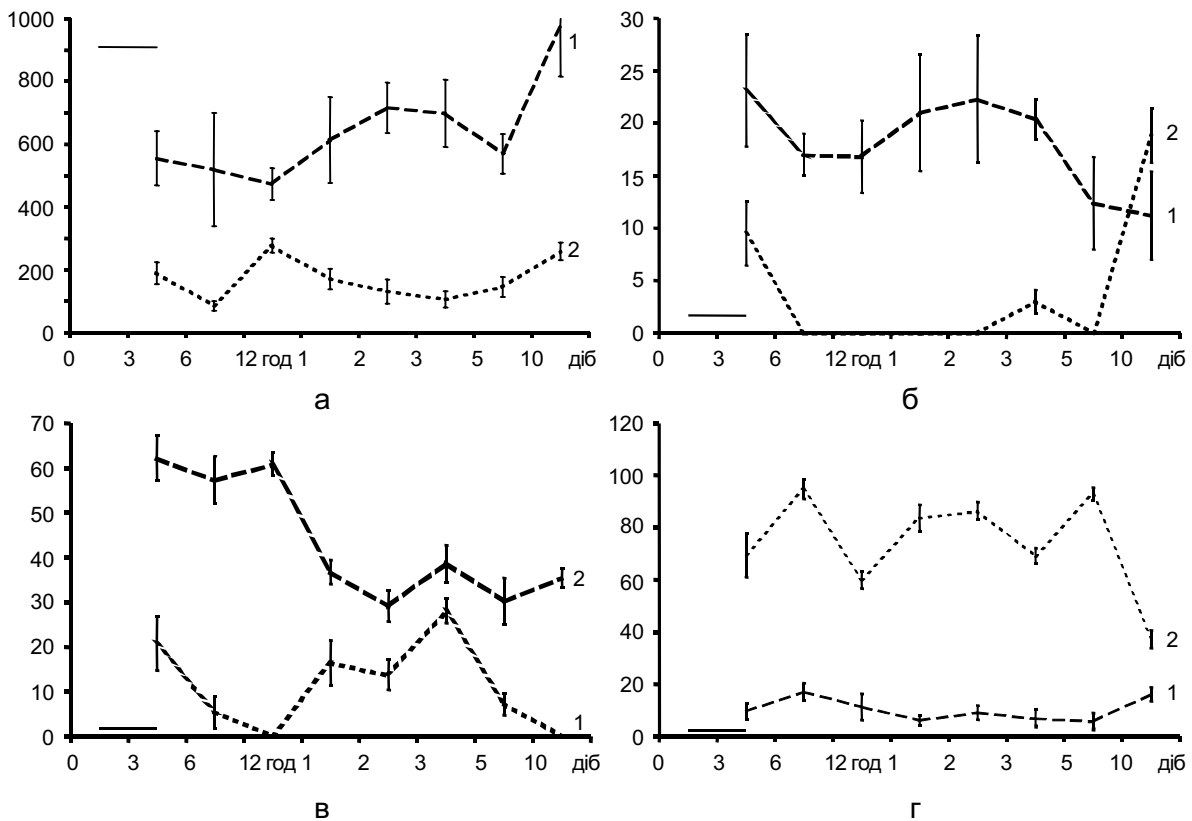


Рис.1. Кількість тучних клітин у черевній порожнині (а) та відсотковий вміст дегранульованих ТК I (б), II (в) та III (г) ступеня у щурів у динаміці карагіненового гострого асептичного перитоніту у разі природного його розвитку (1) та на тлі введення дексаметазону (2). Тут і на рис. 2 суцільна лінія - показники у інтактних тварин.

гідно меншою в усі строки дослідження (до 10-ї доби) порівняно як з вихідною, так і з такою у разі природного розвитку процесу. Цьому відповідала інтенсивність дегрануляції ТК: у першому випадку в усі строки значно переважали ТК III ступеня дегрануляції, тим часом як у другому – II ступеня (рис.1).

Відповідно, вміст вільного гістаміну в черевній порожнині при запаленні на тлі введення дексаметазону був вищий за вихідний

на 3-тю годину та з 12-ї години до 10-ї доби, тим часом як у разі природного розвитку запалення – лише на 6-ту, 12-ту години та 3-тю добу (рис. 2, I а). У першому випадку він був вірогідно більший, ніж у другому (3-тя і 6-та години з 3-ї до 10-ї доби).

Вміст клітинного гістаміну в черевній порожнині при запаленні на тлі введення дексаметазону був менший за вихідний з 12-ї години до 10-ї доби, тоді у разі природного

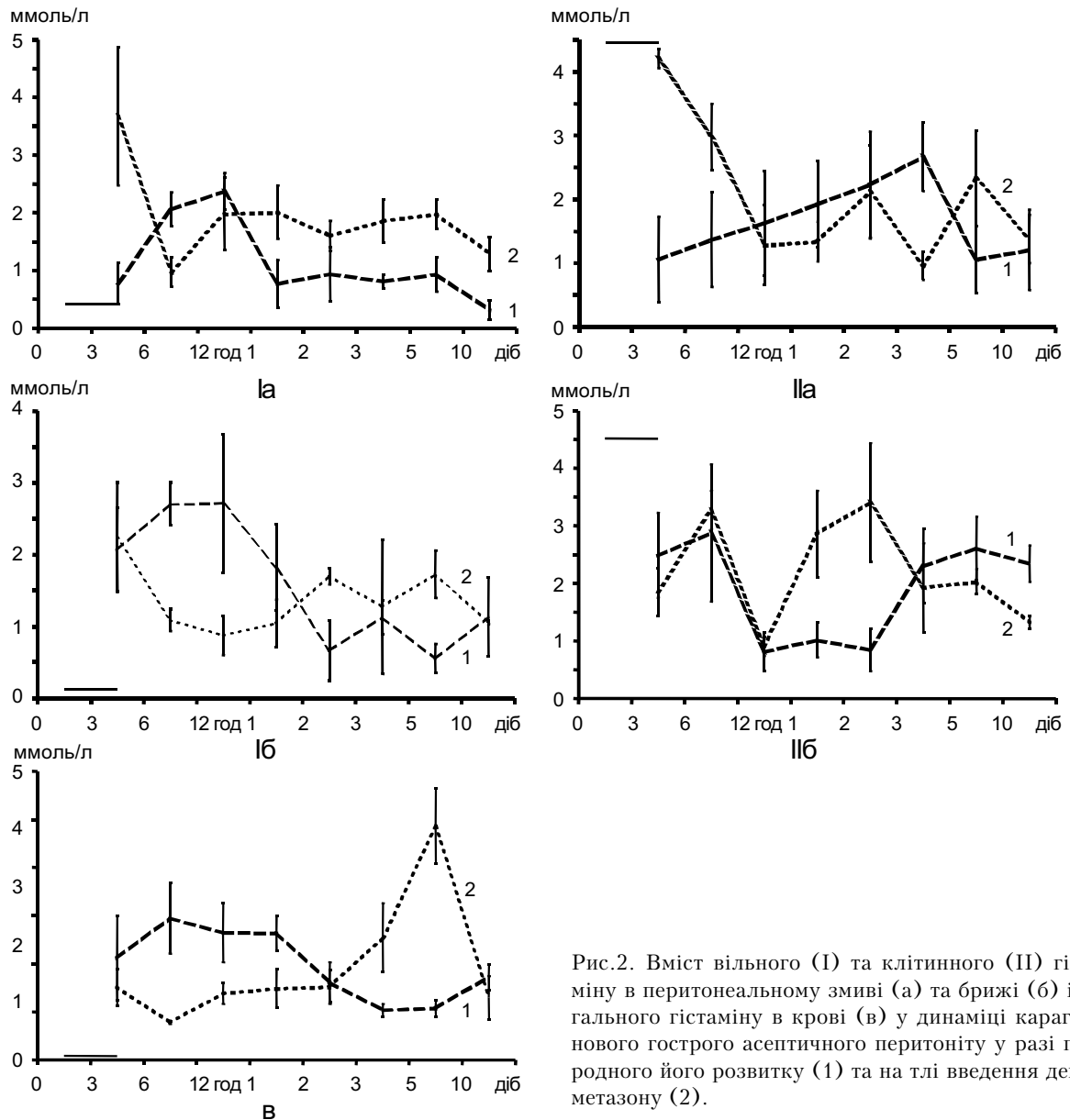


Рис.2. Вміст вільного (I) та клітинного (II) гістаміну в перитонеальному змиві (а) та брижі (б) і загального гістаміну в крові (в) у динаміці карагіненового гострого асептичного перитоніту у разі природного його розвитку (1) та на тлі введення дексаметазону (2).

перебігу запалення – в усі строки дослідження (див.рис. 2, II а). Відповідно, у першому випадку через 3 год він був вірогідно більший, а на 3-тю добу – менший порівняно з другим. Як відомо, зміни вмісту клітинного гістаміну відображають не тільки його вивільнення, а й синтез, який, у свою чергу, залежить від інтенсивності дегрануляції [9].

У брижі вміст вільного гістаміну за умов запалення на тлі введення дексаметазону був вищий за вихідний у всі строки, за виключенням 3-ї доби; у разі природного розвитку запалення – також у переважну більшість строків, за виключенням 2-ї та 5-ї доби (див.рис. 2, I б). У першому випадку на 6-ту годину він був вірогідно меншим, а на 2-гу та 5-ту добу – більший, ніж у другому.

Вміст клітинного гістаміну в брижі при запаленні на фоні введення дексаметазону був меншим за вихідний на 3-тю, 12-ту години, 5-ту та 10-ту добу; у разі природного перебігу запалення – на 12-ту годину, 1-шу та 2-гу добу (див.рис.2, II б). У першому випадку він був вірогідно менший порівняно з другим (2-га та 10-та доба).

Вміст загального гістаміну в крові був значно більший за вихідний у всі строки в обох серіях дослідження; при цьому на 5-ту добу він був вірогідно вищим при запаленні на тлі дії дексаметазону, ніж у разі природного розвитку процесу (див.рис. 2, в).

Таким чином, введення дексаметазону призводило до більш вираженої реакції ТК вогнища запалення, ніж у разі природного перебігу процесу. Спостерігалися більш значна дегрануляція клітин, зменшення їх кількості, вивільнення гістаміну.

Як відомо, ТК відіграють дуалістичну роль у патогенезі запалення. Викликаючи контракцію ендотеліоцитів, тучноклітинні продукти, особливо гістамін і серотонін, є одними з основних медіаторів негайної фази підвищення проникності судин вогнища запалення, тобто прозапальних судинно-ексудативних явищ, гепарин-фактором контролю ексудації. Одночасно вони є протизапальними модуляторами клітинних реакцій – обмежу-

ють акумуляцію та дегрануляцію нейтрофілів і стимулюють – моноцитів-макрофагів і фібробластів, тобто послабляють альтеративні та посилюють репаративні явища. Через лейкоцити ТК беруть участь у регуляції проникності судин в уповільненій фазі її підвищення [6].

Виходячи тільки з результатів дослідження ТК, можна було б вважати, що під впливом дексаметазону реакція ТК вогнища запалення призводить до подальшого пригнічення активності нейтрофілів і стимуляції моноцитів-макрофагів і фібробластів. Разом з тим, як вказувалося, під впливом дексаметазону акумуляція та дегрануляція лейкоцитів у вогнищі запалення посилюються. Це дає змогу вважати, що посилена реакція ТК у разі запалення на тлі дії дексаметазону, порівняно з такою при природному розвитку процесу, є вторинною відносно посиленої активації лейкоцитів. Як відомо, лейкоцити здійснюють на ТК і, можливо, на інші компоненти тканини, мікросудини і кров комбінований вплив – захисний (від ушкоджуючої дії патогенних мікроорганізмів) та активуючий [6].

Викладене стає зрозумілим, виходячи з того, що лейкоцити є основними клітинами-ефекторами запалення, а тучноклітинні продукти – лише медіаторами початкових судинно-ексудативних явищ і факторами контролю клітинних явищ.

Підвищена реакція ТК може бути також опосередкована впливом дексаметазону на активність інших клітин запалення – тромбоцитів, ендотеліоцитів, резидентних макрофагів, фібробластів, тобто тих клітин, з якими ТК взаємодіють.

Глюкокортикоїди можуть чинити на інтенсивність дегрануляції ТК (як і на активність інших клітин запалення) і безпосередній регулювальний вплив, взаємодіючи зі специфічними рецепторами, що є на ТК, і експресія котрих при запаленні може значно посилюватися.

Отримані результати свідчать про роль інтенсивної активації ТК у механізмах про-

тизапальної дії глюкокортикоїдів і підтверджують значення лейкоцитів у реакції ТК при запаленні.

N.A. Klimenko, G.F. Kozryeva

EFFECT OF DEXAMETHASONE ON THE MAST CELL REACTION AT INFLAMMATION

Injections of dexamethasone to rats with carrageenan-induced acute aseptic peritonitis have been shown to cause more expressed mast cell reaction in the inflammatory focus, as compared to those with natural development of the process. More expressed degranulation of the cells, a decrease in their number and a release of histamine were observed. It corresponds to the ability of dexamethasone to increase an accumulation and degranulation of leukocytes in an inflammatory focus. The results testify to the role of an increased activation of mast cells in the mechanisms of anti-inflammatory action of glucocorticoids and support the significance of leukocytes in the mast cell reaction in inflammation.

Kharkov State Medical University,

Ministry of Public Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алмазов В.А., Афанасьев В.Б., Зарицкий А.Ю. и др. Физиология лейкоцитов человека. – Л.: Наука, 1979. – 232 с.
2. Альперн Д.Е. Воспаление (Вопросы патогенеза). – М.: Медгиз, 1959. – 286 с.
3. Вермеш И., Рыженков В.Е. Функциональное состояние гипоталамо-надпочечниковой системы у крыс с деафферентированным гипоталамусом: действие дексаметазона и ниаламида // Пробл. эндокринологии. – 1974. – 20, № 3. – С. 67-70.
4. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
5. Гаврилов О.К., Козинец Г.И., Черняк Н.Б. Клетки костного мозга и периферической крови. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.
6. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. – 276 с.
7. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. Пер. с нем. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
8. Клименко М.О. До методу морфологічного вивчення і підрахування тучних клітин змивів серозних порожнин // Фізіол. журн. – 1977. – 23, № 5. – С. 505-507.
9. Клименко М.О., Павлова О.О. Тучні клітини у вогнищі карагієнового готрого асептичного запалення // Там само. – 1997. – 43, № 1-2. – С. 83-88.
10. Клименко Н.А., Татарко С.В. Морфологические критерии интенсивности де-грануляции свободных и фиксированных тканевых базофилов в зависимости от ее типа // Морфология. – 1997. – 111, № 1. – С. 100-103.
11. Клименко М.О., Шевченко О.М. Вплив дексаметазону на реакції системи крові при запаленні // Фізіол. журн. – 1998. – 44, № 5 - 6. – С. 73 -79.
12. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медгиз, 1960. – 254 с.
13. Чернух А.М. Воспаление (Очерки патологии и экспериментальной терапии). – М.: Медицина, 1979. – 448 с.

*Харків мед. ун-т М-ва охорони здоров'я
України*

*Матеріал надійшов до
редакції 9.01.2001*