

ВЛИЯНИЕ ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТониДА НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ В СИСТЕМЕ КРОВИ, МОНОНУКЛЕАРНУЮ ИНФИЛЬТРАЦИЮ ПЕЧЕНИ И ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ ПРИ СТРЕССОРНОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ГИПОКСИИ У КРЫС

И. А. Волчегорский, В. Э. Цейликман, О. Б. Цейликман,
Н. В. Бубнов, А. И. Синицкий¹

Изучено влияние триамцинолона ацетонида (2 мг/кг) на распределение морфологически зрелых лейкоцитов в системе крови, мононуклеарную инфильтрацию печени и иммунореактивность крыс, подвергнутых стрессорной сенсibilизации к гипоксии. Установлено, что в этих условиях уменьшается влияние триамцинолона ацетонида на содержание циркулирующих лимфоцитов, количество костномозговых лимфоидных клеток, число гепатоцитов и моноцитов/макрофагов в печени. Продемонстрировано постстрессорное усиление иммунодепрессивного действия триамцинолона, сопровождающееся развитием гепатоповреждающего эффекта.

Ключевые слова: стрессорная сенсibilизация к гипоксии, чувствительность к глюкокортикостероидам, распределение лейкоцитов, состояние печени, иммунный ответ

ВВЕДЕНИЕ

Состояние стресса закономерно сопровождается изменениями лейкоцитарного распределения в системе крови. Эти сдвиги во многом обусловлены действием глюкокортикостероидных гормонов (ГКГ), которые влияют на миелопоэз, рекрутирование зрелых лейкоцитов из костного мозга в кровотоки, их адгезию к эндотелию, миграцию из сосудистого русла и последующую лейкоцитарную инфильтрацию паренхиматозных органов [7, 12]. Наиболее ГКГ-чувствительными клетками крови являются мононуклеарные лейкоциты, отличающиеся высокой экспрессией глюкокортикоидных рецепторов (ГР) II типа и низкой плотностью ГР III типа, что делает мононуклеары “открытой мишенью” для ГКГ [5]. Наиболее крупным депо внесосудистого пула мононуклеарных лейкоцитов является печень [12]. Функциональное состояние паренхимы этого органа и интенсивность его мононуклеарной инфильтрации в значительной степени регулируются ГКГ [5, 12]. Эти общеизвестные закономерности позволяют рассматривать взаимосвязанные сдвиги распределения лейкоцитов в системе крови и печени как систему индикаторов чувствительности организма к ГКГ.

Не менее информативными маркерами чувствительности к ГКГ являются состояние лимфоидных органов, перераспределение лимфоидных клеток в системе крови и выраженность Th₁-зависимого иммунного ответа [2, 3, 7]. Реакция первичных (центральных) и вторичных (периферических) лимфоидных органов на экзогенные ГКГ при хроническом стрессе существенно зависит от сопутствующих изменений устойчивости к

гипоксии. Весьма информативным подходом к изучению этих различий является оценка реакции системы крови и иммунного надзора на введение триамцинолона ацетонида — фармакологического аналога ГКГ [2 – 4]. Установлено, что постстрессорное увеличение устойчивости к гипоксии сопровождается нарастанием иммунореактивности крыс, уменьшением потери спленокариоцитов и снижением нейтрофилии при введении триамцинолона ацетонида (ТА), но неизменной выраженностью ТА-индуцированной убыли тимоцитов [2]. Другой режим хронического стресса наряду со снижением устойчивости к гипоксии отменяет ТА-индуцированное снижение относительной массы тимуса, но не влияет на степень снижения селезеночного индекса при введении ТА [4]. В основе таких различий могут лежать разнонаправленные сдвиги системы L-аргинин — окись азота, которая имеет отношение к механизмам антигипоксической защиты, регуляции ГКГ-чувствительности и иммунного надзора [5, 9]. В работе анализируется влияние ТА на лейкоцитарный состав различных компартментов системы крови, мононуклеарную инфильтрацию печени и иммунореактивность у крыс, подвергнутых стрессорной сенсibilизации к гипоксии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 152 половозрелых беспородных крысах обоего пола, массой 140 – 160 г, которые были равномерно распределены на 4 экспериментальные группы. Крысы двух групп были подвергнуты 4-кратному иммобилизационному стрессу по методу В. Э. Цейликмана и соавт. [13]. Длительность однократной иммобилизации составляла 60 мин, стрессорные воздействия повторялись с интервалом в 72 ч. Через 24 ч после завершения последнего сеанса

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. И. А. Волчегорский) Челябинской государственной медицинской академии, Челябинск, 454092, ул. Воровского, 64.

иммобилизации животных наркотизировали диэтиловым эфиром, взвешивали; им подкожно вводили 2 мг/кг ТА (кеналог; “Veb Berlin-Chemie”, Германия) суспендированного в 0,9 % NaCl. Крысы другой группы получали эквивалентное количество 0,9 % NaCl. Еще две группы крыс получали аналогичные инъекции без предварительного стрессирования (контроль). Непосредственно перед инъекциями из групп стрессированных и интактных крыс отбирали часть животных для определения суммарного содержания метаболитов окиси азота (NOx; нитритов и нитратов) в плазме крови [8], а также для изучения устойчивости к острой гипоксической гипоксии по латентности развития гипоксической комы [3]. Кроме того, были выделены подгруппы крыс, которым одновременно с подкожной инъекцией ТА или 0,9 % NaCl внутрибрюшинно вводили 10^7 эритроцитов донорской крови (AB IV, Rh +) на 1 г массы тела для последующей оценки Th_1 -зависимого иммунного ответа [2, 3]. Оставшиеся в группах животные предназначались для морфологического анализа лейкоцитарного состава периферической крови, селезенки и костного мозга, а также для морфометрического изучения лейкоцитарной инфильтрации печени.

Через 96 ч с момента подкожного введения ТА или 0,9 % NaCl крыс забивали под эфирным наркозом, получали периферическую кровь, выделяли селезенку, бедренную кость и печень, которую сразу фиксировали в нейтральном формалине. Изучение лейкоцитарного состава компартментов системы крови проводили с помощью общепринятых гематологических методов [6]. После отсечения эпифизов бедренной кости готовили мазки-отпечатки костного мозга. Отпечатки селезенки получали с поперечного среза органа. Мазки периферической крови, также как отпечатки костного мозга и селезенки фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому – Гимзе для последующего морфологического анализа лейкоцитарного состава с помощью световой микроскопии. Подсчет общего содержания кариоцитов в периферической крови, суспензии костного мозга и гомогенате селезенки проводили в камере Горяева после предварительной окраски ядер 0,1 % раствором метиленового синего в 3,3 % уксусной кислоте. Результаты выражали в виде абсолютного содержания морфологически зрелых субпопуляций лейкоцитов, которое рассчитывали исходя из их процентной доли в мазках и общего числа кариоцитов.

Гистологические срезы печени окрашивали гематоксилином и эозином для морфометрического изучения методом свето-оптической микроскопии (увеличение $\times 420$). Подсчитывали количество гепатоцитов, а также внесосудисто расположенных моноцитов/макрофагов и лимфоцитов на 1 мм^2 среза (данный раздел исследования выполнен совместно с О. Н. Егоровым). Дополнительно проводили косвенную биохимическую оценку состояния печеночной паренхимы. С этой целью в сыворотке крови определяли активность транс-

аминаз (АСТ и АЛТ) с последующим расчетом коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ).

Предварительно иммунизированным крысам через 96 ч с момента внутрибрюшинной инъекции аллогенных эритроцитов вводили разрешающую дозу антигена (10^7 эритроцитов на 1 г массы тела) под апоневроз стопы. В контралатеральную стопу вводили эквивалентное количество 0,9 % NaCl. Реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) оценивали волнометрически через сутки после введения разрешающей дозы антигена [3]. Показатель ГЗТ рассматривали как критерий выраженности Th_1 -зависимого иммунного ответа [2, 3].

Результаты обработаны статистически и выражены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). О достоверности различий судили по критериям Стьюдента (t), Вальда – Вольфовица (WW), Вилкоксона – Манна – Уитни (U), Колмогорова – Смирнова (λ) и точному критерию Фишера (ТКФ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

4-кратный иммобилизационный стресс существенно отличался от ТА по влиянию на лейкоцитарный состав компартментов системы крови (таблица). Эти различия касались прежде всего содержания мононуклеарных лейкоцитов и наиболее ярко проявлялись в периферической крови. Изученный режим стресса вызывал почти 3-кратный прирост абсолютного содержания моноцитов и увеличение количества лимфоцитов в 1,88 раза по сравнению с контролем. Развитие постстрессорного моно- и лимфоцитоза привело к увеличению общего содержания лейкоцитов в крови на 53 %. Инъекция ТА контрольным крысам, наоборот, вызвала развитие лимфопении. Введение ТА на фоне предшествующего хронического стресса привело к достоверному уменьшению ТА-индуцированной лимфопении, сопровождавшемуся относительным нарастанием общего числа лейкоцитов.

Костномозговой пул моноцитов/макрофагов снижался более чем в 2 раза при введении ТА стрессированным животным, но не изменялся в остальных экспериментальных группах. Содержание моноцитов/макрофагов в селезенке крыс также не изменялось при изученных экспериментальных воздействиях.

Количество лимфоидных клеток в костном мозге и селезенке, а также число миело- и спленокариоцитов уменьшались при введении ТА безотносительно предшествующего стресса (таблица). Предварительный стресс снижал ТА-индуцированную убыль лимфоидных клеток в костном мозге, но не отказывал значимого влияния на выраженность этого сдвига в селезенке и не влиял на ТА-индуцированное снижение числа костномозговых и селезеночных кариоцитов.

Полученный результат позволяет полагать, что изученный режим стресса снижает чувствительность ко-

Влияние триамцинолона ацетонида (2 мг/кг) на распределение лейкоцитов в системе крови и состоянии печени при хроническом стрессе у крыс ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Хронический стресс	Контроль + триамциноло- на ацетонид	Хронический стресс + триамцинолона ацетонид
<i>Периферическая кровь</i>				
Лейкоциты · 10 ⁹ /л	9,80 ± 1,19(12)	15,0 ± 1,90* (12)	7,89 ± 1,06 (12)	12,0 ± 1,75** (12)
Нейтрофилы палочкоя- дерные · 10 ⁹ /л	0,34 ± 0,07 (12)	0,39 ± 0,10 (12)	0,52 ± 0,13 (12)	0,84 ± 0,12 ⁺ (12)
Нейтрофилы сегментоя- дерные · 10 ⁹ /л	2,69 ± 0,84 (12)	1,08 ± 0,11 (12)	3,78 ± 0,62 (12)	3,11 ± 0,76 ⁺ (12)
Моноциты · 10 ⁹ /л	0,30 ± 0,05 (12)	0,88 ± 0,22* (12)	0,46 ± 0,09 (12)	0,63 ± 0,12 (12)
Лимфоциты · 10 ⁹ /л	7,12 ± 0,67 (12)	13,4 ± 1,70* (12)	3,10 ± 0,52* (12)	7,52 ± 1,38** ⁺ (12)
<i>Селезенка</i>				
Спленокарициты · 10 ⁶	573,8 ± 46,3 (12)	770,6 ± 99,5 (12)	242,6 ± 36,2* (12)	319,1 ± 61,7 ⁺ (12)
Нейтрофильные грануло- циты · 10 ⁶	15,5 ± 3,25 (12)	29,9 ± 7,76* (12)	18,4 ± 4,26 (12)	11,9 ± 4,64** ⁺ (12)
Моноциты/макрофа- ги · 10 ⁶	2,64 ± 0,90 (12)	5,44 ± 1,95 (12)	4,11 ± 1,56 (12)	3,07 ± 1,53 (12)
Лимфоидные клетки · 10 ⁶	551,7 ± 45,6 (12)	732,4 ± 94,9 (12)	212,8 ± 34,3* (12)	302,4 ± 60 ⁺ (12)
<i>Костный мозг</i>				
Миелокарициты · 10 ⁶	149,1 ± 19,8 (12)	176,0 ± 18,5 (12)	89,1 ± 14,0* (12)	119,7 ± 19,0 ⁺ (12)
Нейтрофильные грануло- циты · 10 ⁶	25,9 ± 5,24 (12)	30,6 ± 3,67 (12)	19,4 ± 3,68 (12)	10,5 ± 2,96** ⁺ (12)
Моноциты/макрофа- ги · 10 ⁶	0,69 ± 0,13 (12)	0,74 ± 0,14 (12)	0,76 ± 0,13 (12)	0,34 ± 0,10** ⁺ (12)
Лимфоидные клетки · 10 ⁶	20,7 ± 3,91 (12)	25,7 ± 3,97 (12)	10,5 ± 1,51* (12)	14,1 ± 3,12** ⁺ (12)
<i>Печень</i>				
Гепатоциты на 1 мм ² сре- за печени	967,8 ± 75,8 (10)	1131,4 ± 86,5 (10)	1305,3 ± 87,7* (10)	953,7 ± 85,1** (9)
Моноциты/макрофаги на 1 мм ² среза печени	6,07 ± 1,51 (10)	3,04 ± 0,95* (10)	1,52 ± 0,62* (10)	3,37 ± 2,14** (9)
Лимфоциты на 1 мм ² сре- за печени	40,5 ± 10,7 (10)	43,2 ± 8,88 (10)	20,1 ± 8,11 (10)	41,3 ± 29,3 (9)
АЛТ (Ед/л)	58,5 ± 7,11 (12)	56,0 ± 5,12 (12)	79,7 ± 11,4 (12)	142,7 ± 34,0** ⁺ (12)
АСТ (Ед/л)	159,3 ± 8,89 (12)	151,9 ± 13,7 (12)	165,1 ± 15,4 (12)	228,3 ± 39,5 (12)
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ)	2,94 ± 0,23 (12)	2,78 ± 0,17 (12)	2,30 ± 0,19* (12)	1,87 ± 0,19** ⁺ (12)

Примечания: 1) крыс наркотизировали диэтиловым эфиром. Вводили подкожно триамцинолона ацетонид (2 мг/кг), или эквивалентное количество 0,9 % NaCl; через 4 дня животных забивали для изучения лейкоцитарного состава системы крови и состояния печени;

2) данные по содержанию лейкоцитов в селезенке представлены в виде абсолютного числа клеток на весь орган; данные по содержанию лейкоцитов в костном мозге представлены в виде абсолютного числа клеток на бедренную кость;

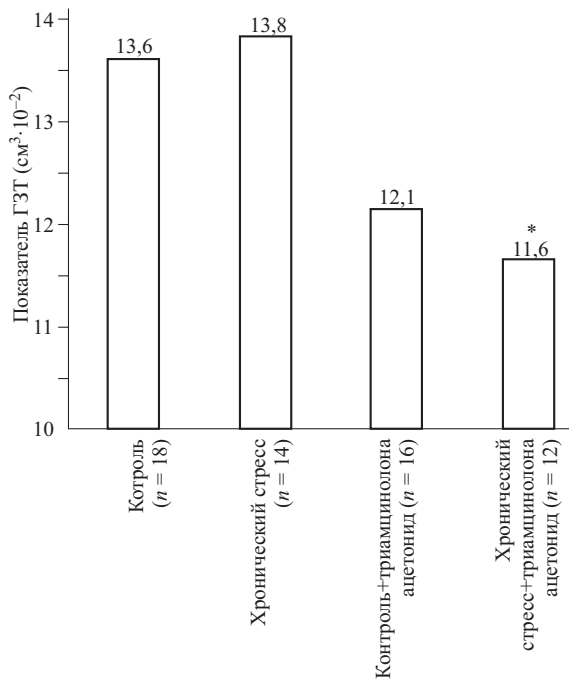
3) статистическая обработка проведена с использованием критериев Стьюдента, Вилкоксона – Манна – Уитни, Вальда – Вольфовица, Колмогорова – Смирнова и точного критерия Фишера; различия считали достоверными при $p < 0,05$;

4) различия достоверны между группами: * — “контроль” и “хронический стресс”; “контроль” и “контроль + триамцинолона ацетонид”, ** — “контроль + триамцинолона ацетонид” и “хронический стресс + триамцинолона ацетонид”, ⁺ — “хронический стресс” и “хронический стресс + триамцинолона ацетонид”;

5) в скобках — число животных.

стномозгового пула лимфоидных клеток и циркулирующих лимфоцитов к ГКГ, но не влияет на ГКГ-чувствительность лимфоидных клеток селезенки. Установленная закономерность согласуется с ранее опубликованными данными об уменьшении тимус-гипоплазирующего действия ТА и сохранении его способности снижать селезеночный индекс после 4-кратного иммобилизационного стресса [4]. По-видимому, стрессогенное развитие ГКГ-резистентности реализуется главным образом на уровне первичных лимфоидных органов (костного мозга и тимуса), содержащих отно-

сительно малодифференцированные клетки, которые являются важным источником лимфоцитов периферической крови. Не исключено, что уменьшение ГКГ-чувствительности на данном уровне способствует поддержанию способности к первичному иммунному ответу у стрессированных крыс. Сохраненный ответ селезеночного пула лимфоидных клеток на введение ТА у стрессированных животных позволяет рассматривать вторичные лимфоидные органы как основную мишень иммуносупрессивного действия ГКГ при хроническом стрессе.



Влияние триамцинолона ацетонида (2 мг/кг) на реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) при хроническом стрессе у крыс, иммунизированных эритроцитами человека.

Триамцинолона ацетонид вводили одновременно с иммунизацией крыс эритроцитами человека; показатель ГЗТ оценивали волнометрически по величине отека стопы через сутки после подопоневротического введения разрешающей дозы эритроцитов человека; * — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; оценка достоверности различий проведена с помощью точного критерия Фишера.

Известно, что ГКГ-резистентность ограничивает противовоспалительную активность глюкокортикостероидов [5], фармакологические дозы которых вызывают уклонение бактериальных флогогенов из кишечника в кровь [10]. В связи с этим важно отметить увеличение абсолютного содержания палочко- и сегментоядерных нейтрофилов в крови крыс, получавших ТА на фоне стресса, по сравнению с животными, стрессированными без последующего введения ТА (таблица). Не исключено, что развитие ТА-индуцированного нейтрофилеза у стрессированных крыс связано с кишечной бактериемией и эндотоксемией, которые обуславливают усиленное рекрутирование полиморфноядерных лейкоцитов из кровяной ткани в сосудистое русло. Такая возможность иллюстрируется уменьшением костномозгового пула морфологически зрелых нейтрофилов как по сравнению с животными, получавшими ТА без предварительных иммобилизаций, так и с крысами, стрессированными без последующего введения ТА (таблица). При этом ни введение ТА контрольным крысам, ни стресс без введения ТА не изменяли содержания нейтрофилов в крови и костном мозге по сравнению с контролем.

Еще одной причиной ТА-индуцированного нейтрофилеза в крови стрессированных животных может быть нарушение маргинации нейтрофилов в синусои-

дах селезенки и, возможно, их последующей эмиграции во внесосудистый сектор органа. Сам по себе хронический стресс вызывал почти 2-кратное увеличение селезеночного пула нейтрофилов, а постстрессорная инъекция ТА приводила к снижению количества нейтрофилов в селезенке по сравнению с крысами, получавшими ТА без предварительного стресса, и с животными, стрессированными без последующего введения ТА (таблица).

Предположение о воспалительной природе нейтрофилеза при введении ТА стрессированным крысам согласуется с результатами изучения состояния печени. Как видно, в печени, содержащей до 70 % внесосудистого пула моноцитов/макрофагов [12], количество этих клеток уменьшалось как при хроническом стрессе, так и при введении ТА. Однако предварительный стресс достоверно уменьшал ТА-индуцированную убыль печеночного пула данных мононуклеаров. Следует подчеркнуть, что подсчитывались только малодифференцированные, гематогенные моноциты/макрофаги (количество купферовских клеток не учитывалось). Эта методическая деталь позволяет говорить о соответствии между сдвигами мононуклеарной инфильтрации печени, феноменом постстрессорного моноцитоза и уменьшением костномозгового пула моноцитов/макрофагов после введения ТА стрессированным крысам. Совокупность установленных фактов, по-видимому, отражает развитие стрессогенной толерантности к ГКГ и сопутствующее угнетение их противовоспалительной функции. Правомерность высказанного предположения подтверждается на морфологическом и энзимологическом уровнях (таблица).

Во-первых, введение ТА интактным животным приводит к достоверному увеличению количества гепатоцитов и снижению мононуклеарной инфильтрации печени, а инъекция ТА после стресса вызывает относительное снижение числа гепатоцитов и нарастание мононуклеарной инфильтрации органа (таблица). Отмеченные сдвиги укладываются в рамки представлений об антипролиферативных последствиях мононуклеарной инфильтрации печени при гепатитах [12]. Полученные данные свидетельствуют о стрессогенном угнетении ГКГ-зависимой пролиферации печеночной ткани крыс и о развитии провоспалительного эффекта ТА на этом фоне.

Во-вторых, постстрессорное введение ТА приводило к достоверному нарастанию активности АЛТ в сыворотке крови и снижению коэффициента де Ритиса (таблица). Подобные сдвиги принято рассматривать как следствие повреждения гепатоцитов, которое закономерно развивается при остром воспалительном процессе в печени. В целом, полученные результаты позволяют говорить о гепатоповреждающем и, возможно, гепатит-индуцирующем действии ТА в условиях постстрессорной ГКГ-резистентности.

Отдельного обсуждения заслуживают возможные механизмы гепатоповреждающего действия ТА на

фоне хронического стресса. Вполне вероятно, что первичная альтерация гепатоцитов при введении экзогенного глюкокортикоида обусловлена развитием системной ГКГ-зависимой эндотелиальной дисфункции [15] и сопутствующими нарушениями гемодинамики в печени, которая характеризуется весьма высокой чувствительностью к гипоксии [1]. В связи с высказанным предположением необходимо отметить, что введение ТА даже интактным крысам приводило к достоверному снижению коэффициента де Ритиса, хотя и не вызвало роста сывороточной активности трансаминаз (таблица). Вероятно, постстрессорное снижение гепатопротекторного действия ГКГ резко усугубляет ТА-индуцированное повреждение печени.

Известно, что чувствительность органов к гипоксическим и ишемическим повреждениям существенно нарастает в условиях стрессогенного увеличения потребности в кислороде [11]. Изученный режим 4-кратной иммобилизации крыс уменьшал латентность развития гипоксической комы с $95,9 \pm 4,17$ с (в контроле; $n = 10$) до $88,0 \pm 3,3$ с ($n = 10$; $p < 0,05/U$), что свидетельствует о стрессорной сенсibilизации к гипоксии. Одновременно, через 24 ч после заключительной иммобилизации было отмечено достоверное снижение концентрации стабильных метаболитов окиси азота (NO_x) в плазме крови с $72,98 \pm 14,64$ мкМ (в контроле; $n = 13$) до $45,59 \pm 10,25$ мкМ ($n = 11$; $p < 0,05/TKФ$). По-видимому, установленный факт обусловлен гипоксической активацией эритропоэза при изученном режиме стресса [13] и нарастанием концентрации гемоглобина, обладающего NO -связывающим действием [9]. Известно также, что продукция окиси азота во многом зависит от активности индуцибельной NO -синтазы, экспрессируемой моноцитами/макрофагами [5, 9]. Не исключено, что уменьшение печеночного пула моноцитов/макрофагов (таблица) в сочетании с системной гипонитроксидемией усугубляет стрессогенный дефицит NO в печени и резко увеличивает ее чувствительность к циркулярной гипоксии на фоне ГКГ-зависимой эндотелиальной дисфункции.

Угнетение продукции NO является одним из ключевых факторов эндотелиальной дисфункции [15] и, вероятно, способствует ТА-индуцированному повреждению печени при хроническом стрессе. Вместе с тем на фоне сниженной ГКГ-чувствительности первичных лимфоидных органов и циркулирующих мононуклеаров (таблица) гипонитроксидемия может рассматриваться как компенсаторный феномен, обеспечивающий поддержание иммуносупрессивной функции ГКГ. Известно, что окись азота способна модифицировать сульфгидрильные группы глюкокортикоидных рецепторов (ГР) с формированием S-нитрозотиолов [14]. Такая модификация подавляет связывание ГР со своими лигандами, в том числе с ТА. Это позволяет предположить, что стрессиндуцированная гипонитроксидемия может обусловить увеличение сродства ГР к ТА и со-

путствующий рост чувствительности к данному глюкокортикоидному средству на уровне эффекторов иммунного ответа.

Результаты изучения постстрессорной чувствительности к иммуносупрессивному действию ТА подтвердили справедливость высказанного предположения. Как видно (рисунок), сам по себе режим повторных иммобилизаций не оказывал влияния на выраженность Th_1 -зависимого иммунного ответа. Подкожное введение 2 мг/кг суспензии ТА контрольным крысам одновременно с внутрибрюшинной инъекцией аллогенных эритроцитов тоже не оказало достоверного влияния на ГЗТ, хотя и вызвало очевидную тенденцию к иммунодепрессии. Скорее всего, это связано с низким темпом всасывания ТА и его замедленным распределением в иммунную систему, что не позволяет достичь супрессивной концентрации глюкокортикоида на этапе индуктивной фазы иммунного ответа. Однако на фоне стрессогенной гипонитроксидемии чувствительность к иммунодепрессивному действию ТА значительно возрастала, что проявилось достоверным угнетением ГЗТ в сравнении с контролем (рисунок).

В целом, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что стрессорная сенсibilизация к гипоксии сопровождается ГКГ-резистентностью мононуклеарных лейкоцитов костного мозга, периферической крови и внесосудистого сектора ткани печени. При этом ГКГ-чувствительность мононуклеаров на уровне вторичного лимфоидного органа (селезенки) остается неизменной, а сопутствующая гипонитроксидемия способствует усилению иммунодепрессивного действия ГКГ. В изученных экспериментальных условиях подобная гипонитроксидемическая компенсация ГКГ-резистентности связана с опасностью ТА-индуцированного повреждения печени.

ВЫВОДЫ

1. Введение триамцинолона ацетонида (подкожно, 2 мг/кг) интактным крысам вызывает развитие лимфопении в периферической крови, уменьшение количества лимфоидных клеток в костном мозге и селезенке, а также снижение числа внесосудисто расположенных моноцитов/макрофагов в печени и одновременный рост числа гепатоцитов.
2. 4-кратный иммобилизационный стресс вызывает снижение устойчивости крыс к гипоксии, сопровождающееся развитием гипонитроксидемии, моно- и лимфоцитозом в периферической крови, уменьшением мононуклеарной инфильтрации печени и увеличением содержания нейтрофильных гранулоцитов в селезенке.
3. Введение триамцинолона ацетонида одновременно с иммунизацией, также как предиммунизационный хронический стресс, не оказывает влияния на реакцию гиперчувствительности замедленного типа.
4. Предварительный стресс уменьшает влияние триамцинолона ацетонида на содержание циркулирующих лимфоцитов, количество костномозговых лим-

фоидных клеток, а также на число гепатоцитов и моноцитов/макрофагов в печени. На фоне постстрессорного введения триамцинолона развивается иммунодепрессия и гепатогенная гиперферментемия, сопровождающиеся нейтрофильным лейкоцитозом в периферической крови со снижением числа зрелых нейтрофилов в костном мозге и селезенке.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. В. Биленко, *Ишемические и реперфузионные повреждение органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения)*, Медицина, Москва (1989).
2. И. А. Волчегорский, И. И. Долгушин, О. И. Колесников, В. Э. Цейликман, *Роль иммунной системы в выборе адаптационной стратегии организма*, Дом печати, Челябинск (1998).
3. И. А. Волчегорский, И. И. Долгушин, О. И. Колесников, В. Э. Цейликман, *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма*, Изд-во ЧГПУ, Челябинск (2000).
4. И. А. Волчегорский, В. Э. Цейликман, С. А. Шип и др., *Пробл. эндокринолог.*, № 6, 41 – 44 (2002).
5. П. П. Голиков, *Рецепторные механизмы антиглюкокортикоидного эффекта при неотложных состояниях*, Медицина, Москва (2002).
6. Е. Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, В. П. Шахов, *Методы культуры ткани в гематологии*, Изд-во Том. ун-та, Томск (1992).
7. П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусова, М. И. Федотова, *Стресс и система крови*, Медицина, Москва (1983).
8. Н. Л. Емченко, О. И. Цыганенко, Т. В. Ковалевская, *Клин. лаб. диагностика*, № 6, 19 – 20 (1994).
9. В. В. Зинчук, *Усп. физиол. наук*, **34**(2), 33 – 45 (2003).
10. А. В. Зурочка, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Челябинск (1984).
11. В. И. Кулинский, И. А. Ольховский, *Усп. совр. биол.*, **112**(5 – 6), 697 – 714 (1992).
12. А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский, *Очерки о нейтрофиле и макрофаге*, Наука, Новосибирск (1989).
13. В. Э. Цейликман, В. П. Пушкарев, Ю. М. Захаров и др., *Физиол. ж.*, **77**(3), 41 – 46 (1991).
14. M. D. Galigniana, G. Pwien-Pilipuk, and J. Assreuy, *Molec. pharmacol.*, **55**(2), 317 – 323 (1999).
15. T. Iuchi, M. Akaike, T. Mitsui, et al., *Circ. Res.*, **92**, 81 – 87 (2003).

Поступила 12.11.03

EFFECTS OF TRIAMCINOLONE ACETONIDE ON LEUKOCYTE DISTRIBUTION IN BLOOD SYSTEM, MONONUCLEAR LIVER INFILTRATION, AND IMMUNE RESPONSE UNDER CONDITIONS OF STRESS-INDUCED HYPOXIA IN RATS

I. A. Volchegorskii, V. E. Tseilikman, O. B. Tseilikman, N. V. Bubnov, and A. I. Sinitskii

Department of Pharmacology, Chelyabinsk State Medical Academy, ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092 Russia

The effect of triamcinolone acetonide (2 mg/kg) on the distribution of morphologically mature leukocytes in the blood system, the mononuclear liver infiltration, and the immune response was studied in rats under conditions of stress-induced hypoxia. Administered under these conditions, the drug produces a less pronounced effect on the content of circulating lymphocytes, the lymphoid cell number in the bone marrow, and the number of hepatocytes and monocytes/macrophages in the liver. However, the post-stressor immunodepressant effect of triamcinolone acetonide was increased and accompanied by the development of hepatic damage.