

## ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ ОСЛАБЛЯЮТ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФНО-АЛЬФА У КРЫС

Научный руководитель – Александрова Нина Павловна

*Клиникова Анна Андреевна*

*Аспирант*

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: Klinnikova.an@gmail.com*

Цитокины - это биологически активные пептиды, которые обычно вырабатываются в организме в очень небольших количествах. Уровень цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ- $1\beta$ , значительно увеличивается при системной воспалительной реакции, гипоксии, астме и других заболеваниях. Известно, что в этих условиях ухудшается работа дыхательной системы: изменяется характер дыхания и уровень легочной вентиляции. Уровень ФНО- $\alpha$  у пациентов с астмой коррелирует с тяжестью заболевания. Цитокины действуют как медиаторы, проявляя гормоноподобную активность и воздействуя на клетки-мишени. Например, ФНО- $\alpha$  активизирует множественные воспалительные пути. Так же цитокины участвуют в центральной регуляции различных физиологических функций, включая функцию дыхания. Эти пептиды могут воздействовать на хеморецепторы как напрямую, так и через вторичные мессенджеры (оксид азота, простагландины, глюкокортикоиды). (Александрова, Данилова, 2010; Александрова и др., 2015; 2017)

Известно, что стероиды подавляют экспрессию провоспалительных цитокинов, но и цитокины могут подавлять активность глюкокортикоидных рецепторов. Стероидная терапия широко применяется при астме, ХОБЛ и других заболеваниях. При появлении устойчивости к глюкокортикоидам (часто наблюдается при астме и ХОБЛ) происходит значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов. Было показано, что цитокины обладают способностью снижать эффект дексаметазона. Глюкокортикоиды могут не только снижать экспрессию провоспалительных цитокинов, но и увеличивать ее. Хроническое или чрезмерное употребление глюкокортикоидов увеличивает экспрессию провоспалительных генов (ИЛ-6, ИЛ- $1\beta$ , ФНО- $\alpha$ ). Исходя из этих данных, глюкокортикоиды могут иметь двойное влияние на экспрессию и эффекты цитокинов. Таким образом, роль глюкокортикоидных механизмов в респираторных эффектах цитокинов остается неизученной. Данное исследование было проведено для определения механизмов, лежащих в основе респираторных эффектов ФНО- $\alpha$ , и выяснения роли глюкокортикоидов в этих механизмах.

Эксперименты выполнены на 48 анестезированных трахеостомированных крысах-самцах массой  $280 \pm 10$  г. Во всех экспериментах применялась пневмотахографическая методика для регистрации объемно-временных параметров внешнего дыхания. Вентиляторный ответ на гипоксию исследовался с помощью метода возвратного дыхания.  $P_{E}O_2$  измерялось при помощи метода массспектрометрии

Животным первой группы вводили ФНО- $\alpha$  (40 мг / кг, Sigma) в хвостовую вену. Животным второй группы сначала внутрибрюшинно вводили дексаметазон (1 мг/кг, Sigma), а через час - ФНО- $\alpha$ . Дексаметазон, синтетический стероид с преобладающей глюкокортикоидной активностью, был использован для исследования роли глюкокортикоидного пути в эффектах ФНО- $\alpha$ . Третья группа животных была контрольной, этой группе вводили физиологический раствор внутривенно. Эксперимент длился 120 минут, и на тридцатой минуте вводили ФНО- $\alpha$  или физиологический раствор. Гипоксический респираторный ответ измеряли до введения ФНО- $\alpha$  или физиологического раствора и через 20, 40, 60 и 90 минут.

Внутривенное введение ФНО- $\alpha$ , увеличивало дыхательный объем и скорость среднего инспираторного потока при спокойном дыхании воздухом. В то же время, ФНО- $\alpha$  почти в два раза ослаблял вентиляторный ответ на гипоксию. После введения ФНО- $\alpha$  на фоне действия дексаметазона не было выявлено достоверных изменений, как в паттерне дыхания, так и респираторной реакции на гипоксию. Дексаметазон почти полностью блокировал действие цитокина.