

UTICAJ VISOKIH DOZA KORTIZOLA NA NIVO SERUMSKIH IMUNOGLOBULINA

Zoran PAVLOVIĆ i Voja PAVLOVIĆ

Klinika za hematologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra u Nišu

U želji da proučimo delovanje visokih doza egzogenog kortizola na nivo serumskih imunoglobulina, kod steroid-rezistentnih životinjskih vrsta, ispitivali smo efekte kortizola na koncentraciju seramskih imunoglobulina. Za oglede smo koristili zamorče muškog pola, telesne težine od 300 do 400 g, koji su bili na normalnoj ishrani i živeli pod uobičajenim laboratorijskim uslovima. Zamorci su bili podeljeni na kontrolnu i eksperimentalnu grupu. Zamorci kontrolne grupe, u toku šest dana, svakodnevno s.c, dobijali su po 1 ml fiziološkog rastvora, a zamorci eksperimentalne grupe po 80 mg kortizola/kg/dan. Dve nedelje posle poslednje primljene doze fiziološkog rastvora ili kortizola, kardijalnom punkcijom, uzimali smo uzorak krvi u kome smo određivali nivo serumskih IgA, TgG i IgM. Dobijeni rezultati pokazuju da koncentracija serumskih imunoglobulina, kod zamoraca kontrolne grupe, ne pokazuje značajne razlike u nivou imunoglobulina, dobijenih na početku i na kraju eksperimenta. Međutim, kod životinja eksperimentalne grupe, prosečna vrednost serumskog IgG bila je 1 1,2 mg/ml na početku i 8,7 mg/ml na kraju ogleada (smanjenje za 22,1 %), dok je koncentracija IgA, na kraju ogleada, opala za 5,8%, a koncentracija IgM za 12,9%. Koncentracija serumskih IgA, IgG i IgM, kod zamoraca kontrolne grupe, ne pokazuje značajne razlike u nivou imunoglobulina dobijenih na početku i na kraju eksperimenta.

Naši rezultati pokazuju da primena visokih doza kortizola dovodi do opadanja nivoa imunoglobulina u serumu. Najveći pad verifikovan je kod koncentracije IgG, a najmanji kod koncentracije IgM.

Ključne reči: kortizol, visoke doze, serumski imunoglobulini

Uvod

Istraživanja dejstava glikokortikoida omogućila su saznanje o pravilnom funkcionisanju svih procesa u organizmu. Davno je uočeno njihovo antiinflamatorno dejstvo, potpomognuto antialergijskim i antianafilaktičnim dejstvom. Međutim, njihov precizni mehanizam antiinflamatornog i imunosupresivnog efekta nije potpuno razjašnjen.

Cilj istraživanja

U želji da se doprinese razjašnjenju delovanja egzogenog kortizola u organizmu nastojalo se da se prouči uticaj visokih doza kortizola na nivo serumskih imunoglobulina.

Materijal i metod rada

Za oglede smo koristili zamorce muškog pola, telesne težine od 300 do 400 g, koji ranije nisu bili ničim tretirani a koji su bili na uobičajenoj ishrani i živeli pod normalnim laboratorijskim uslovima.

Na početku oglada, kao i na kraju oglada, kod svih zamoraca određena je koncentracija serumskih imunoglobulina.

Zamorci su bili podeljeni u dve grupe: kontrolna (pet zamoraca) i eksperimentalna grupa (osam zamoraca). Zamorci kontrolne grupe su u toku šest dana, svakodnevno s.c. dobijali po 1 ml fiziološkog rastvora, a zamorci eksperimentalne grupe po 80 mg kortizola/kg/dan. Dve nedelje posle poslednje primljene doze fiziološkog rastvora, ili kortizola, kardijalnom punkcijom, dobijali smo po 5,0 ml krvi. Nakon koagulacije krvi i retrakcije koagulumu krv smo centrifugirali 15 minuta, na 3000 obrtaja i dobijeni serum koristili za određivanje koncentracije serumskih imunoglobulina (IgA, IgG i IgM).

Dobijeni rezultati nivoa serumskih imunoglobulina, kod zamoraca obeju grupa, prikazani su na tabeli 1 i 2.

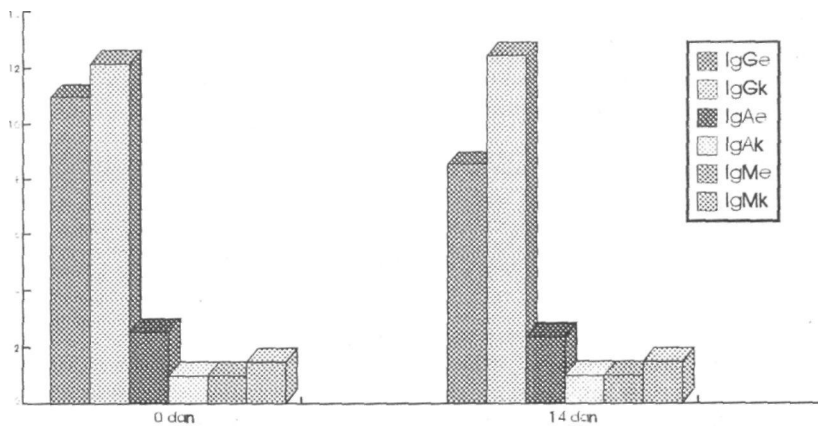
Tabela 1. Efekti kortizola na nivo serumskih IgG, IgA i IgM kod zamoraca eksperimentalne grupe

Životinje	Kortizol	TgG(mg/ml)		TgA (mg/ml)		TgM (mg/ml)	
		0. dan	14. dan	0. dan	14. dan	0. dan	14. dan
1	6 dana	10.4	9.2	2.8	2.3	1.3	1.16
i	6 dana	13.8	8.3	2.4	2.0	1.8	1.45
3	6 dana	12.1	10.8	1.9	1.5	0.8	0.71
4	6 dana	10.8	8.7	3.2	2.6	1.8	1.56
5	6 dana	9.9	8.4	3.5	2.6	1.4	1.2
6	6 dana	10.8	7.1	3.0	2.5	0.7	0.72
7	6 dana	11.6	8.2	3.4	3.0	1.5	1.39
8	6 dana	10.7	8.7	2.2	1.97	1.2	1.15
Svega		90.1	69.4	22.4	21.0	10.5	9.32
X		11.2	8.7	2.8	2.5	1.31	1.16

Rezultati serumskih koncentracija IgG, IgA i IgM, dobijenih kod zamoraca kontrolne i eksperimentalne grupe, još bolje se zapažaju na grafikonu 1.

Tabela 2. Efekti kortizola na nivo serumskih IgG, IgA, IgM .kod zamoraca kontrolne grupe

Životinje	Fiziol. rastvor	IgG (mg/ml)		IgA (mg/ml)		IgM (mg/ml)	
		0. dan	14. dan	0. dan	14. dan	0. dan	14. dan
1	+	12.4	12.2	1.92	1.59	1.30	1.30
2	+	10.4	11.6	1.70	1.65	0.80	0.75
3	+	10.5	10.6	1.60	1.56	1.80	1.50
4	+	15.0	15.0	0.80	1.83	1.30	1.20
5	+	13.4	13.11	1.40	1.33	2.40	2.35
Svega		61.7	62.5	6.49	6.60	7.60	7.12
X		12.34	12.50	1.38	1.32	1.52	1.42



Grafikon 1. Efekat kortizola na nivo serumskih imunoglobulina (IgG, IgA i IgM)

Sa gornjeg grafikona i gornje tabele jasno se zapaža da koncentracija serumskih IgG, IgA i IgM, kod zamoraca kontrolne grupe, ne pokazuje značajne razlike u nivou imunoglobulina dobijenih na početku ispitivanja i posle 14 dana od prestanka aplikacije kortizola. Koncentracija IgG, određivana 14 dana posle prestanka aplikacije fiziološkog rastvora, pokazuje minimalne varijacije u odnosu na početne vrednosti. Prosečne vrednosti posle 14 dana niže su za oko 1%, što nije statistički značajno.

Međutim, kod životinja tretiranih šest dana sa po 80 mg kortizola/kg/dan, prosečna vrednost serumskih IgG na početku eksperimenta bila je 11,2 mg/ml, a na kraju oglada 8,7 mg/ml. To je smanjenje vrednosti IgG za 22,1 % od početne vrednosti, što je statistički visoko značajno (p manje od 0,001).

Slični su i nalazi koncentracije serumskog IgA. Naime, koncentracija IgA kod životinja kontrolne grupe iznosila je 1,38 mg/ml na početku i 1,32 mg/ml na kraju eksperimenta, što predstavlja pad vrednosti za 5,8%.

Za razliku od kontrolne grupe, kod zamoraca tretiranih kortizolom, koncentracija IgA na početku iznosila je 2,8 mg/ml, a na kraju oglada 2,5 mg/ml, što predstavlja pad početne vrednosti od 16%.

Upoređivanjem dobijenih rezultata detekcije nivoa serumskog IgM kod kontrolne grupe (1,52 mg/ml na početku i 1,42 mg/ml na kraju), s dobijenim rezultatima eksperimentalne grupe (1,31 mg/ml na početku i 1,16 mg/ml na kraju oglada) jasno se zapaža da je pad koncentracije IgM za 2,0% kod kontrolne, i za 12,9% kod zamoraca eksperimentalne grupe.

Diskusija

Rezultati naših istraživanja pokazali su da prolongirana primena visokih doza kortikosteroida dovodi do redukcije nivoa serumskih imunoglobulina. Oni su u skladu s nalazima *Butler-a* i *Rossen-a* (1973) koji su pokazali da primena visokih doza kortikosteroida, u toku tri do šest dana, izaziva opadanje nivoa serumskog IgG. Ovi autori su ovaj pad protumačili kao posledicu pojačanih kataboličkih procesa IgG i redukcije produkcije imunoglobulina.

Ne treba se izgubiti iz vida ni činjenica, da kortikosteroidi suprimiraju produkciju IgG, poremećajem neke od faza uloge kostne srži u mehanizmu humoralnog imunog odgovora. Kao što je poznato, odgovor na delovanje antigena zahteva normalnu aktivnost makrofaga u fagocitozi, obradi i prezentaciji antigena imunokompetentnim B-limfocitima, a u slučajevima mnogih antigena i kolaboraciju s antigen-specifičnim T-limfocitima, a kortikosteroidi mogu delovati i oštetiti neku od faza humoralnog imunog odgovora. Neke od funkcija makrofaga i T-limfocita senzitivne su na delovanje kortikosteroida (*Segal*, 1972; *Ashwell* et al., 2000). Normalne ćelije koštne srži in vitro produkuju mnogo više IgG nego ćelije krvi, ili ćelije slezine. Međutim, ćelije krvi ili slezine produkuju dva do tri puta više IgG pri in vitro stimulaciji antigenom, dok su ćelije koštne srži neefektivne (*McMillan* et al., 1972; *Fowles* et al., 1993). Ovi rezultati sugerišu pretpostavku da je in vivo koštna srž zavisna od kontinuiranog oslobađanja iz cirkulacije nekih odgovornih ćelijskih tipova, ili kontinuirane produkcije IgG (*Hamilos* et al., 1992; *Zieg* et al., 1994; *Wu* et al., 1991).

Rezultati dobijeni proučavanjem efekata visokih doza kortizola na nivo serumskih imunoglobulina, IgG, IgA i IgM, jasno pokazuju da visoke doze kortizola dovode do opadanja koncentracije imunoglobulina u serumu. Prosečan pad koncentracije serumskog IgG, kod kortizolom tretiranih životinja, jeste 2,5 mg/ml, a kod kontrolne grupe 0,2 mg/ml.

U tumačenju ove pojave postoji nekoliko pretpostavki o mehanizmu delovanja kortizola.

Prema jednoj teoriji, ovaj pad koncentracije posledica je porasta katabolizma pod dejstvom kortizola. Moguće je da kortizol izaziva alteraciju u intra- i u ekstravaskularnoj distribuciji IgG. Ekstreman gubitak IgG iz krvi nije sam u stanju da objasni pad koncentracije serumskog IgG. Dobijeni rezultati pokazuju da je pad koncentracije TgG kod zamoraca kontrolne grupe samo 1,3% što ukazuje na mogućnost da se pod normalnim uslovima gubitak IgG brzo koriguje. S druge strane, ne sme se izgubiti iz vida ni činjenica da kortizol inhibiše sintezu IgG, što, zajedno s pojačanim gubitkom IgG i pojačanim katabolizmom IgG, dovodi do odgovarajućih promena u koncentraciji serumskih imunoglobulina (*Waldmann and Stroher, 1969*).

Zaključak

Primena visokih doza kortizola dovodi do statistički značajnog pada koncentracije serumskih imunoglobulina. Najizrazitiji je pad koncentracije serumskog IgG. Nivo serumskog TgG na kraju ogleda bio je za 22,1 % niži od njegove vrednosti na početku eksperimenta. Koncentracija serumskog imunoglobulina IgA opada za 16%, a koncentracija serumskog imunoglobulina IgM za 12,9% od početne vrednosti.

Literatura

- Butler, WT. and Rossen, RD.* (1973). Effects of corticosteroid on immunity in man. I. Decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days of high doses of methylprednisolone. *J. Clin. Invest.*, 52, 2629-2629.
- Segal, S., Cohen, IR. and Feldman, M.* (1972). Thymus-derived lymphocytes: humoral and cellular reactions distinguished by hydrocortisone. *Science*, 175, 1126-1126.
- McMillan, R.; Longmire, RL., Velenosky, R., Lang, JE., Heth, V. and Gradock, G.* (1972). Immunoglobulin synthesis by human lymphoid tissues: nonnal bone marrow as a major site of IgG production. *J. Immunol.*, 109, 1386-1386.
- Waldmann, TA. and Stroher, W.* (1969). Metabolism of immunoglobulins. *J. Allergy*, 13, 1-1.
- Ashwell, JD., Lu, FWM. and Vacchio, MS.* (2000). Glucocorticoids in T Cell Development and Function. *Ann. Rev. Immunol.*, 18, 309-345.
- Wu, CY., Fargeas, C., Nukajima, T. and Delespesse, G.* (1991). Glucocorticoids suppress the production of interleukin 4 by human lymphocytes. *Eur. J. Immunol.*, 21, 2645-2647.
- Fowles, IR., Fairbrother, A., Fix, M., Schiller, S. and Kerkvliet, Ni.* (1993). Glucocorticoid effects on natural and humoral immunity in mallards. *Dev. Comp. Immunol.*, 17, 165-177.
- Hamilos, DL., Young, RM., Peter, JB., Agopian, MS., Ikle, DN. and Barka, N.* (1992). Hypogammaglobulinemia in asthmatic patients. *Ann. Allergy*, 68, 472-481.
- Zieg, G., Lack, G., Harbeck, RJ., Gelfand, EW. and Leung, DY.* (1994). In vivo effects of glucocorticoids on IgE production. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 94, 222-230.

INFLUENCE DE HAUTES DOSES DU CORTISOL SUR LE NIVEAU DES IMMUNOGLOBULINES DE SERUM

Zoran PAVLOVIĆ et Voja PAVLOVIĆ

Clinique pour la hematologic et immunologic du Centre clinique de Nis

Les auteurs examinent les effets du Cortisol sur la concentration des immunoglobulines de serum. Pour l'experience on utilise des cobayes du sexe masculin et de la masse corporelle de 300 a 400 g qui etaient sur l'alimentation nomiale et qui vivaient sous les conditions normales de laboratoire. Les cobayes etaient divises en groupe experimental et en groupe de controle. Les cobayes du groupe experimental obtenaient chaque jour sous cutane, au cours de 6 jours, 80 mg cortisol/kg/jour et les cobayes du groupe de controle un ml de la solution physiologique. Deux semaines apres avoir obtenu la demiere dose du Cortisol ou de la solution physiologique par la ponction cardiale on prennait l'exemple du sang dans lequel on detenninait le niveau de serum de IgA, IgG et IgM. Chez les animaux du groupe experimental la valeur moyenne de IgG de serum etait 11,2 nig/ml au commencement et 8,7 mg/ml a la fin de l'experience (la baisse de 22,1 pour cent), tandis que la concentration de IgA a baisse pour 5,8 pour cent et la concentration de IgM, a baisse a 12,9 pour cent. La concentration des immunoglobulines de serum chez les cobayes du groupe de controle ne montre pas les differences significatives au commencement et a la fin de l'experience.

Les mots ties: Cortisol, hautes doses, immunoglobulines de serum

INFLUENCE OF HIGH CORTISOL DOSES UPON THE SERUM IMMUNOGLOBULIN LEVEL

Zoran PAVLOVIĆ and Voja PAVLOVIĆ

Clinic for Hematology and Immunology of the Clinic Center, Niš

The effects of cortisol upon the serum immunoglobulin concentration are examined. The experiment involved male guinea pigs of the body weight from 300 to 400 g that were normally fed and lived under the common laboratory conditions. The guinea pigs were divided into an experimental and a control group. The experimental group's guinea pigs were given every day (in a 6 days' period) a subcutaneous dose of 80 g of cortisol/kg/per day, while the control group ones were given only one ml of the physiological solution. Two weeks after the last received dose of cortisol or physiological solution the cordial puncture was applied to take a blood sample in which the level of the serum IgA, IgG and IgM was determined. In the experimental group animals the serum IgG value was 11,2 mg/ml at the beginning and 8,7 mg/ml at

the end of the experiment (reduction for 22,1%), while the TgA concentration at the end of the experiment was reduced for 5,8%, while the IgM concentration for 12,9%. The serum immunoglobulin concentration in the control group guinea pigs does not reveal any significant differences at the beginning and the end of the experiment.

Key words: Cortisol, high doses, serum immunoglobulins

Autor: Mr sci Zoran Pavlović, lekar, Klinika za hematologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra u Nišu; kućna adresa: Niš, Georgi Dimitrova 67.

(Rad je Uredništvo primilo 18. februara 2001. godine)

