

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ СТЕРОИД-РЕЗИСТЕНТНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Н. Г. ГОРОВЕНКО

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

Центральным звеном в развитии многих хронических заболеваний легких, включая бронхиальную астму (БА), является воспаление. Специфические характеристики воспалительного ответа при этих заболеваниях могут различаться, однако для всех есть обязательным привлечение и активация клеток воспаления, экспрессия многих медиаторов воспалительного каскада, включая цитокины, хемокины, факторы роста, ферменты, рецепторы и молекулы адгезии, а также изменение структурных клеток дыхательных путей.

Кортикостероиды (КС) признаны наиболее мощными противовоспалительными агентами, что и обуславливает их успешное применение при лечении бронхиальной астмы, как хронического воспалительного заболевания. Однако, небольшая часть больных БА (по данным разных авторов до 5–10%) либо не дают хорошего ответа на применение КС, либо полностью резистентны к этим препаратам. Несмотря на относительно невысокую частоту этого феномена, он до сих пор представляет трудную терапевтическую проблему, так как альтернативная терапия стероид-резистентной астмы в развитых странах составляет более половины всех затрат на лечение БА.

Понимание причин нечувствительности к КС лежит в расшифровке молекулярных механизмов действия КС и их нарушений, что и должно привести к разработке рационального пути лечения больных БА резистентных к КС, у которых тяжесть болезни намного выше обычной. Целью настоящей работы был анализ современных представлений о молекулярных механизмах действия КС и возможных причинах возникновения стероид-резистентной бронхиальной астмы.

Согласно многочисленным исследованиям, КС — высоколипофильные соединения, обладающие способностью быстро проникать через мембрану клетки и связываться со специфическим цитоплазматическим белком-рецептором (КСР). Этот белок подвержен различным посттрансляционным модификациям путем фосфорилирования, ацетилирования, нитрозилирования, убиквитинизации. Доказано, что у челове-

ка альтернативный сплайсинг девятого экзона КСР приводит к образованию двух изоформ, которые отличаются лишь на 6%. В то время как α -изоформа КСР локализована в цитоплазме и является функционально активной, β -форма находится в ядре и не может связываться с молекулой КС. Более того, КСР- β выступает как доминантный негативный ингибитор α -формы рецептора, обуславливая резистентность клетки к КС.

Кроме того от состояния КСР во многом зависит и продолжительность жизни этого белка, и возможная его связь с молекулой КС, и дальнейшее проникновение комплекса КС+КСР через ядерную мембрану клетки в ее ядро для дальнейшего воздействия на определенные гены. Важно отметить, что рецепторы к КС имеются в клетках воспаления (эозинофилах, Т-лимфоцитах, тучных клетках, макрофагах, дендритных клетках) и структурных клетках дыхательных путей (эпителиальных, эндотелиальных, гладкомышечных клетках и слизиобразующих железах).

Прохождение КСР через ядерную мембрану обеспечивает нуклеарный транспортирующий рецептор импортин-13 (IPO13). В эпителиальных клетках дыхательных путей ингибция экспрессии IPO13 препятствует вхождению КСР в ядро и препятствует противовоспалительному эффекту КС, что было документировано показано у стероид-резистентных астматиков. Совсем недавно у детей с БА и отсутствием эффекта от применения ингаляционных КС было выявлено наличие генетических вариантов IPO13, которые формируют функционально неактивную молекулу импортина-13.

В ядре комплекс кортикостероид-рецептор связывается с кортикостероидспецифическими элементами (GRE) гена-мишени, приводя к усилению либо уменьшению его транскрипции. Соответственно мишенями действия ИГКС являются гены, кодирующие синтез противовоспалительных медиаторов, либо подавляющие экспрессию провоспалительных медиаторов.

Перечень кортикостероид-чувствительных генов
Усиливающие транскрипцию
 Lipoprotein-1/annexin-1 (phospholipase A2 inhibitor)
 Cytokines (IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 16, 17, 18, TNF, GM-CSF, SCF)
 Chemokines
 (IL-8, RANTES, MIP-1, MCP-1, MCP-3, MCP-4, eotaxin)

Inducible nitric oxide synthase (iNOS)
 Inducible cyclo-oxygenase (COX-2)
 Endothelin-1
 NK1 receptors, NK2 receptors
 Adhesion molecules (ICAM-1, E-selectin)
 Cytoplasmic phospholipase A2 (cPLA2)
 Уменьшающие транскрипцию
 2-adrenoceptor
 Secretory leukocyte inhibitory protein (SLPI)
 Clara cell protein (CC10, phospholipase A2 inhibitor)
 IL-1 receptor antagonist
 IL-1R2 (decoy receptor)
 I- B (inhibitor of NF- B)
 MKP-1 (MAPK phosphatase)
 CD163 (scavenger receptor)

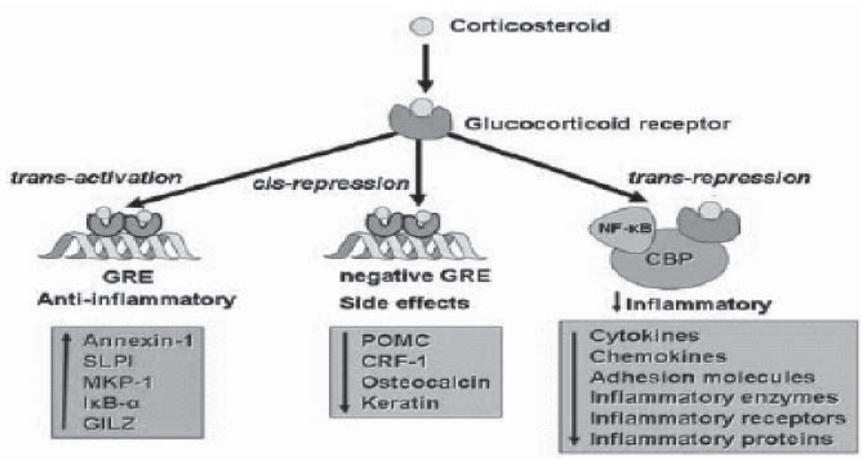
Непосредственное управление работой геновмишенной КС связано с функционированием ферментов, входящих в состав активирующих и репрессорных белковых комплексов. Эти ферменты — гистоновая ацетилтрансфераза и гистоновая деацетилаза 2 типа способствуют «включению» и «выключению» генов, ответственных за синтез провоспалительных медиаторов путем ремоделирования ядерного хроматина этих генов. Гистоновая ацетилтрансфераза присоединяет ацильные группы к белкам хроматина (гистонам), что приводит к активации генов и выработке клеткой провоспалительных медиаторов. Действие гистоновой деацетилазы 2 типа прямо противоположно — этот фермент удаляет ацильную группу из концевой части гистона, способствуя "выключению" гена и прекращению продукции провоспалительных цитокинов.

типа происходит при оксидативном стрессе, что приводящее к усилению процессов ацетилирования гистонов и также резко повышению выработки провоспалительных медиаторов альвеолярными макрофагами. Оба процесса в конечном итоге способствуют развитию стероидной резистентности у больных БА.

Таким образом, принимая во внимание описанные выше и некоторые другие молекулярные механизмы действия КС на клетку, причины развития резистентности к кортикостероидам выступают:

- уменьшение уровня рецепторов к кортикостероидам различного генеза, в том числе мутаций в гене КСР или нарушения его экспрессии;
- редукции связывания КС с рецептором;
- снижение активности КСР вследствие негативного воздействия повышенной выработки β-формы КСР;
- повышенной транскрипции фактора NF-κB с последующей репрессией генов;
- дисрегуляция IPO13- опосредованного поступления КСР из ядра в цитоплазму;
- снижение концентрации IPO13 или его активности;
- значительной активации активатора транскрипционного фактора протеина 1;
- повышение скорости выведения препарата посредством Р-протеина;
- временная NF-κB опосредованная супрессия выведения КСР из ядра в цитоплазму, вызванная риновирусной инфекцией;
- курение и/или оксидативный стресс.

Кортикостероидная регуляция экспрессии генов



Следует отметить, что активность гистон деацетилазы редуцирована в альвеолярных макрофагах курильщиков по сравнению с некурящими лицами, что коррелирует с повышением экспрессии провоспалительных генов. Несколько другой процесс, а именно, подавление активности гистоновой деацетилазы 2

Как видно из этого неполного перечня, причины развития стероид-резистентной БА не только многочисленны, но и чрезвычайно разнообразны, что характеризует эту патологию как гетерогенную группу и требует выяснения непосредственного фактора, приволяющего у данного пациента к утяжелению течения болезни.

Однако возможности такой диагностики на сегодняшний день ограничены во всем мире. В то же время необходимо осуществлять индивидуальный подбор альтернативной терапии с использованием всего арсенала мощных противовоспалительных препаратов.

В одной из последних работ профессор П. Барнс приводит перечень альтернативных стратегий лечения стероид-резистентной БА. Среди них ингибиторы фосфодиэстеразы 4 или ядерного фактора каппаВ (NF-κB), обладающие, к сожалению, значительными побочными эффектами; ингибиторы p38 MAP киназы; использование витамина D для возобновления действия интерлейкина-10; активация экспрессии гистон

деацетилазы 2 применением теофиллина, антиоксидантов или ингибиторов фосфоинозитид-3-киназы-дельта; подавления ингибиторного фактора миграции макрофагов и Р-гликопротеин. Многие из этих препаратов находятся на стадии разработки или клинических испытаний, не зарегистрированы в Украине. В то же время практический врач, который ведет этот контингент больных, должен знать о возможных причинах возникновения и возможных путях коррекции резистентности к кортикостероидам у больных БА и следить за появляющимися на фармацевтическом рынке новых препаратах, а в лабораториях — новых методов диагностики.

MOLECULAR MECHANISMS OF ACTION OF GLUCOCORTICOSTEROIDS AND REASONS OF DEVELOPMENT OF STEROID-DEPENDENT BRONCHIAL ASTHMA

N. GOROVENKO

National Medical Academy of postgraduate education named after P. L. Shupik
