

УДК 616.248-08:577.175.534

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-37-44

ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ РЕАКЦИЕЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ГИПООСМОЛЯРНЫЙ СТИМУЛ ПРИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

А.Б.Пирогов¹, А.Г.Приходько¹, А.Н.Одиреев¹, Н.В.Ульянычев¹, В.Ф.Ульянычева², Ю.М.Перельман¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурский государственный университет», 675027, г. Благовещенск, Игнатьевское шоссе, 21

РЕЗЮМЕ. Введение. Роль альтернативного аденилатциклазного пути передачи гормонального сигнала при действии синтетических глюкокортикостероидов с участием эндогенной стресс-лимитирующей активности коры надпочечников в содружестве с адаптационными возможностями гомеостаза дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА) в условиях осмотического стресса в настоящее время не изучена. **Цель.** Оценить динамику кортизола и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) у больных БА с различной реакцией дыхательных путей на гипоосмолярный стимул при применении противовоспалительной комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами/длительно действующими β_2 -агонистами (ИГКС/ДДБА). **Материалы и методы.** 96 пациентов с диагнозом БА в течение 24 недель получали комбинированную противовоспалительную терапию ИГКС/ДДБА. В 1 группу вошли больные (n=18) с гиперреактивностью бронхов на гипоосмолярный стимул, во 2 группу (n=78) – с отсутствием реакции бронхов на 3-минутную ультразвуковую ингаляцию дистиллированной воды. Исходно и по окончании лечения изучали вентиляционную функцию легких, для оценки регуляторной функции глюкокортикоидов с использованием негеномных сигнальных путей проводили определение уровней кортизола в сыворотке крови и цАМФ в лейкоцитах крови. **Результаты.** Больные 1 группы по отношению ко второй исходно имели более низкий ОФВ₁ – 88,2±5,3 и 98,5±1,7%, соответственно (p<0,05), после лечения в обеих группах отмечалась незначительная тенденция к увеличению ОФВ₁ (98,5±5,7 и 101,4±2,5%, соответственно, p>0,05). Содержание кортизола и цАМФ исходно и после 24 недель терапии у пациентов 1 группы составило, соответственно, 588,7±32,0 и 495,0±48,7 нмоль/л, 61,7±5,1 и 76,5±5,2 пмоль/10⁶ кл (p<0,01); во 2 группе – 610,5±20,1 и 522,2±15,60 нмоль/л (p<0,001), 76,2±2,2 и 90,6±2,5 пмоль/10⁶ кл (p<0,001). **Заключение.** У больных БА с осмотической гиперреактивностью бронхов прослеживается персистирующий характер адаптации к осмотическому стрессу, что сочетается с более значимым нарушением функции внешнего дыхания и свидетельствует о недостаточном терапевтическом контроле над глюкокортикоидной регуляцией осмотического стресса выбранным объемом терапии ИГКС/ДДБА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, реактивность дыхательных путей на гипоосмолярный стимул, осмотический стресс, кортизол, синтетический глюкокортикоид, негеномный механизм действия глюкокортикостероидов.

GLUCOCORTICOID REGULATION OF CLINICAL AND FUNCTIONAL MANIFESTATIONS OF ASTHMA IN PATIENTS WITH DIFFERENT AIRWAY

Контактная информация

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dncfspd@dncfspd.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfspd@dncfspd.ru

Для цитирования:

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Одиреев А.Н., Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф., Перельман Ю.М. Глюкокортикоидная регуляция клинико-функциональных проявлений астмы у больных с различной реакцией дыхательных путей на гипоосмолярный стимул при противовоспалительной терапии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С. 37–44. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-37-44

For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Odireev A.N., Ulyanychev N.V., Ulyanycheva V.F., Perelman J.M. Glucocorticoid regulation of clinical and functional manifestations of asthma in patients with different airway response to hyposmolar stimulus during anti-inflammatory therapy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):37–44 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-37-44

RESPONSE TO HYPOSMOLAR STIMULUS DURING ANTI-INFLAMMATORY THERAPY

A.B.Pirogov¹, A.G.Prikhodko¹, A.N.Odireev¹, N.V.Ul'yanychev¹, V.F.Ul'yanycheva², J.M.Perelman¹

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur State University, 21 Ignatievskoe highway, Blagoveshchensk, 675027, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The role of an alternative adenylate cyclase pathway of hormonal signal transmission under the action of synthetic glucocorticosteroids with the participation of endogenous stress-limiting activity of the adrenal cortex in conjunction with the adaptive capabilities of airway homeostasis in patients with asthma under conditions of osmotic stress has not been studied at present. **Aim.** To assess the dynamics of cortisol and cyclic adenosin monophosphate (cAMP) in asthma patients with different airway responses to hypoosmolar stimuli when using anti-inflammatory combination therapy with inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists (ICS/LABA). **Materials and methods.** 96 patients diagnosed with asthma received combined anti-inflammatory therapy with ICS/LABA for 24 weeks. Group 1 included patients (n=18) with airway hyperresponsiveness to hypoosmolar stimulus, group 2 (n=78) – with no reaction of the bronchi to a 3-minute ultrasonic inhalation of distilled water. At baseline and at the end of treatment, the lung function was studied; to assess the regulatory function of glucocorticoids using non-genomic signaling pathways, the levels of cortisol in blood serum and cAMP in blood leukocytes were determined. **Results.** Patients of group 1 in comparison with the second one initially had a lower FEV₁ – 88.2±5.3 and 98.5±1.7%, respectively (p<0.05), after treatment in both groups there was a slight tendency to an increase in FEV₁ (98.5±5.7 and 101.4±2.5%, respectively, p>0.05). The concentration of cortisol and cAMP at baseline and after 24 weeks of therapy in patients of group 1 was 588.7±32.0 and 495.0±48.7 nmol/L, 61.7±5.1 and 76.5±5.2 pmol/10⁶ cells (p<0.01); in group 2 – 610.5±20.1 and 522.2±15.60 nmol/L (p<0.001), 76.2±2.2 and 90.6±2.5 pmol/10⁶ cells (p<0.001). **Conclusion.** In asthma patients with airway osmotic hyperresponsiveness, persistent adaptation to osmotic stress is traced, which is combined with a more significant impairment of the lung function and indicates insufficient therapeutic control over glucocorticoid regulation of osmotic stress by the selected volume of ICS/LABA therapy.

Key words: asthma, airway responsiveness to hypoosmolar stimulus, osmotic stress, cortisol, synthetic glucocorticoid, non-genomic mechanism of glucocorticosteroid action.

Противовоспалительные и иммунодепрессивные эффекты глюкокортикоидов опосредуются цитозольными рецепторами стероидных гормонов из суперсемейства лиганд-индуцируемых факторов транскрипции и являются геномными, приводящими к повышенной экспрессии регуляторных, в том числе противовоспалительных, белков (трансактивация) или снижению продукции провоспалительных белков (трансрепрессия) [1, 2]. Между тем быстрые эффекты глюкокортикоидов обуславливаются негеномными механизмами, к которым относятся неспецифические физико-химические взаимодействия с клеточными мембранами, специфические взаимодействия с мембраносвязанными рецепторами глюкокортикоидов (mGCR) и негеномные эффекты, опосредованные цитозольными рецепторами глюкокортикоидов (cGCR) [1–3]. Отличающиеся разнообразием быстрые стероидные эффекты во внутриклеточных сигнальных каскадах связаны с активацией лиганд-рецепторным комплексом гетеротримерных гуанозинтрифосфат-связывающих белков (G-белки), митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), аденилатциклазы, протеинкиназы С (PKC), а также с увеличением концентрации в цитоплазме ионизированного Ca²⁺, играющего роль вторичного или третичного посредника гормональных сигналов [1, 4].

Так как вызванные глюкокортикоидами процессы трансактивации генов противовоспалительных белков

оцениваются как ответственные за многочисленные побочные эффекты гормонов, а процессы трансрепрессии, ингибирующие транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, как ответственные за клинически востребованные противовоспалительные и иммунодепрессивные эффекты, в настоящее время ведется интенсивная разработка оптимизированных глюкокортикоидных фармакотерапевтических препаратов, опосредованных негеномными механизмами и обладающих низким профилем негативных последствий терапии [1, 5–7]. Одним из ключевых моментов в создании синтетических глюкокортикоидов быстрого действия является исследование мембранной рецепции и негеномных гормональных сигналов с использованием вторичных посредников – циклических нуклеотидов, ионов Ca²⁺, NO или фосфатидилинозитол-3-фосфата при активации фосфоинозитидного пути действия сигнальных молекул [1].

Среди фармакотерапевтических моделей по лечению больных бронхиальной астмой (БА) ведущая роль отводится противовоспалительной терапии, ориентированной на достижение и длительное поддержание хорошего контроля над болезнью и базирующейся на применении ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС), используемых наиболее часто в комплексе с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) [8]. В некоторых случаях быстрые действия стероидов опосредуются классическими стероидными рецепто-

рами, локализованными на плазматической мембране и способными запускать цепь реакций, ранее приписываемых только факторам роста [4], в том числе каскадный механизм усиления сигнала с образованием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в аденилатциклазной системе.

Данные о купировании клинических симптомов, достижении критериев контроля над болезнью и регуляции воспаления бронхов при применении стратегии длительной противовоспалительной терапии комбинациями ИГКС/ДДБА у пациентов с БА и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей малочисленны. В настоящее время не изучен вопрос о взаимосвязи между альтернативным аденилатциклазным путём передачи гормонального сигнала при воздействии синтетических глюкокортикостероидов, эндогенной стресс-лимитирующей активностью коры надпочечников и адаптационными изменениями гомеостаза дыхательных путей астматиков при осмотическом стрессе, сопровождающемся бронхоспастическим синдромом.

Цель работы – оценить динамику кортизола и цАМФ у больных БА с различной реакцией дыхательных путей на гипоосмолярный стимул при применении противовоспалительной комбинированной терапии ИГКС/ДДБА.

Материалы и методы исследования

В наблюдательном исследовании приняли участие 96 больных обоего пола (56 женщин и 40 мужчин, средний возраст $36,8 \pm 0,8$ лет) с диагнозом персистирующей БА, неаллергической формы (критерии GINA, 2020) [9]. Дизайн работы предусматривал стандартную базисную противовоспалительную терапию продолжительностью 6 месяцев (24 недели) ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) беклометазона дипропионатом (в дозе менее 1000 мкг, средняя доза $715,4 \pm 17,6$ мкг/сутки), селективным агонистом β_2 -адренорецепторов салметеролом (ДДБА) до 8 доз (100 мкг/доза) аэрозольного ингалятора в сутки. Первый визит – диагностический с целью скрининга, оценки соответствия критериям включения/исключения, рандомизации в группы; второй визит – контрольный по завершению наблюдения.

Критерии включения: установленный диагноз БА; объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) более 70% должной величины при спирометрическом исследовании; правильная техника ингаляции лекарственным препаратом; приверженность к назначенной терапии; подписанное больным информированное согласие перед началом всех исследований.

Критерии исключения: патология, влияющая на проведение бронхопровокационной пробы, в том числе острые респираторные заболевания, обострение астмы в течение 4 недель до начала периода наблюдения, обострение хронических заболеваний.

Дизайном предусматривалось двукратное обследо-

вание на протяжении 2 дней: исходно (визит 1) и после проведённой 24-недельной терапии (визит 2). В первый день проводился мониторинг клинических симптомов астмы, забор крови для биохимических исследований, регистрация функции внешнего дыхания с определением обратимости бронхиальной обструкции, во второй день – оценка реактивности дыхательных путей на бронхопровокационный стимул.

Клинические симптомы астмы и контроль заболевания оценивались путём осмотра больного и анкетирования по вопроснику Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002). Для изучения вентиляционной функции легких (ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅) и изменений проходимости бронхов (ΔОФВ_{1БЛ}, %) после ингаляции β_2 -агониста короткого действия использовался спирометр Easy on PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария). Осмотическую гиперреактивность дыхательных путей диагностировали при падении ОФВ₁ (ΔОФВ_{1ИДВ}, %) более чем на 10% после 3-минутной аэрозольной ингаляции дистиллированной воды (ИДВ) [10].

Для всех больных процедура сбора биологического материала была стандартизована. Кровь забирали из вены, натошак, в утренние часы. Для проведения иммунологических исследований образцы сыворотки крови замораживали и хранили при температуре -20°C не более 2 недель. Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, «сэндвич»-метод) с использованием наборов специфических реагентов фирмы ЗАО «Алкор Био» в сыворотке крови оценивали концентрацию кортизола (нмоль/л). Радиоиммунологическим методом с использованием наборов специфических реагентов фирмы «Amersham» (Великобритания) в лейкоцитах крови определяли концентрацию цАМФ (пмоль), расчёт содержания цАМФ производили на 10^6 клеток (пмоль/ 10^6 лейкоцитов).

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [11]. При нормальном типе распределения использовали непарный и парный критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличном от нормального, применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). С целью определения степени связи между двумя случайными величинами использовали классический корреляционный анализ по Пирсону (r). Для установления формы зависимости и построения математической модели между случайной величиной и значениями нескольких переменных независимых величин применяли пошаговую и множественную линейную регрессию. Строили уравнение регрессии со значимостью не менее 95%. Для всех величин принимали во внимание

уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

На момент отбора больных базовые значения показателей в общей группе составили: АСТ $16,2 \pm 0,6$ баллов, $ОФВ_1$ $96,2 \pm 1,8\%$ долж., $ОФВ_1/ЖЕЛ$ $73,1 \pm 0,8\%$, $\Delta ОФВ_{1БЛ}$ $8,75(3,65; 15,1)\%$, $\Delta ОФВ_{1ИДВ}$ $-2,85(-7,15; 0,1)\%$, кортизол $610,4 \pm 19,0$ нмоль/л, цАМФ $72,7 \pm 2,2$ пмоль/ 10^6 кл. Все больные соответствовали основному критерию включения в исследование ($ОФВ_1 > 70\%$).

Дальнейшая рандомизация больных проводилась по наличию или отсутствию реакции дыхательных путей на бронхопровокацию дистиллированной водой. В 1 группу ($n=18$) вошли лица с гиперреактивностью бронхов на гипоосмолярный раствор ($\Delta ОФВ_{1ИДВ} = -18,3 \pm 2,1\%$), во 2 группу ($n=78$) – с отсутствием таковой ($\Delta ОФВ_{1ИДВ} = -1,6 \pm 0,47\%$, $p < 0,00001$). Больные не раз-

личались по возрасту $37,8 \pm 3,1$ и $36,7 \pm 1,2$ лет ($p > 0,05$) и контролю над заболеванием АСТ $15,0 \pm 1,6$ и $16,7 \pm 0,7$ баллов ($p > 0,05$), соответственно. Больные обеих групп характеризовались неконтролируемым течением БА.

Интегральный параметр «кривой поток-объем» форсированного выдоха – $ОФВ_1$, измеренный во время спирометрии, у больных 1 группы был значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем больных 2 группы. Кроме того, у лиц 1 группы при изучении скоростных показателей на обратимость обструкции фиксировался более высокий среднегрупповой прирост $ОФВ_1$ после введения β_2 -агониста короткого действия ($\Delta ОФВ_{1БЛ}$) (табл. 1). При оценке динамики показателей вентиляционной функции легких после 24 недель терапии ИГКС/ДДБА по сравнению с исходными данными у пациентов обеих групп отмечалась лишь незначительная тенденция к их увеличению (табл. 1).

Таблица 1

Вентиляционная функция легких у больных БА с разными типами реакции дыхательных путей на пробу ИДВ исходно и по окончании 24 недель терапии ($M \pm m$)

Параметры	1 группа		2 группа		p	p ₁
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2		
$ОФВ_1$, % долж.	$88,2 \pm 5,3$	$98,5 \pm 5,7$	$98,5 \pm 1,7$	$101,4 \pm 2,5$	$< 0,05$	$> 0,05$
$ОФВ_1/ЖЕЛ$, %	$70,7 \pm 2,5$	$76,1 \pm 2,8$	$73,6 \pm 0,86$	$73,1 \pm 1,0$	$> 0,05$	$> 0,05$
$СОС_{25-75}$, % долж.	$61,2 \pm 7,1$	$73,1 \pm 8,3$	$71,4 \pm 3,3$	$74,5 \pm 3,4$	$> 0,05$	$> 0,05$
$\Delta ОФВ_{1БЛ}$, %	$17,7 \pm 5,1$	$8,6 \pm 2,7$	$8,2 \pm 1,0$	$7,8 \pm 1,5$	$< 0,001$	$> 0,05$

Примечание: p – значимость различий исходных показателей между 1 и 2 группами; p₁ – значимость различий показателей между 1 и 2 группами после лечения.

Анализируя содержание кортизола и цАМФ в сыворотке крови следует сказать, что концентрации кортизола у больных обеих групп до начала лечения превышали верхний предел референсного интервала и не носили значимых межгрупповых различий (табл. 2). Уменьшение концентраций кортизола по завершении лечения указывало на снижение напряжения глюкокортикоидной функции коры надпочечников в достижении адаптации к хроническому стрессу, обусловленному

астмой. Исходный уровень цАМФ в 1 группе был достоверно ниже, чем во 2 группе, что свидетельствовало о более выраженной на начальном этапе исследования утилизации цАМФ у больных 1 группы (табл. 2). После лечения у пациентов обеих групп регистрировалось повышение показателей внутриклеточного содержания цАМФ, однако в 1 группе он оставался ниже, чем во 2 группе.

Таблица 2

Содержание кортизола и цАМФ в крови больных БА с разными типами реакции дыхательных путей на ИДВ исходно и по окончании 24 недель терапии ($M \pm m$)

Параметры	1 группа		2 группа		p	p ₁
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2		
Кортизол, нмоль/л	$588,7 \pm 32,0$	$495,0 \pm 48,7$	$610,5 \pm 20,1$	$522,2 \pm 15,6$ $p_2 < 0,001$	$> 0,05$	$> 0,05$
цАМФ, пмоль/ 10^6 клеток	$61,7 \pm 5,1$	$76,5 \pm 5,2$ $p_2 < 0,01$	$76,2 \pm 2,2$	$90,6 \pm 2,5$ $p_2 < 0,001$	$< 0,01$	$< 0,05$

Примечание: p – значимость различий исходных показателей между 1 и 2 группами; p₁ – значимость различий показателей между 1 и 2 группами после лечения; p₂ – значимость различий показателей по сравнению с исходными данными (парный метод).

Следовательно, на этапе 24 недель терапии у больных 2 группы по сравнению с пациентами 1 группы наблюдалась тенденция к большему синтезу цАМФ, что могло обуславливаться актуальностью цАМФ-зависимого пути в передаче внутриклеточного сигнала беклометазона и указывать на более выраженную эффективность негеномного механизма действия ИГКС у пациентов 2 группы. Снижение к концу наблюдения концентраций кортизола, более интенсивное в 1 группе, чем во 2 группе, может трактоваться с позиции усиленного у больных 1 группы адаптационного рас-

ходования эндогенного глюкокортикоида, действующего через цАМФ и сопряжённого с быстрым распадом мессенджера.

Подтверждением связи повышенного внутриклеточного потребления кортизола с регуляцией осмотической гиперреактивности дыхательных путей явились найденные корреляционные взаимоотношения между базовыми параметрами функции внешнего дыхания, реактивностью бронхов на осмотический стимул, концентрацией кортизола и цАМФ (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи у больных БА между функцией внешнего дыхания, кортизолом, цАМФ

Параметры	ОФВ ₁	СОС ₂₅₋₇₅	ΔОФВ _{1БЛ} , %	ΔОФВ _{1ИДВ} , %	Кортизол (исх.)
Кортизол (исх.)	r=0,23; p<0,01	r=0,22; p<0,05	-	-	-
цАМФ (исх.)	r=0,23; p<0,05	r=0,23; p<0,05	r=-0,23; p<0,05	r=0,34; p<0,01	r=0,48; p<0,001
цАМФ (после лечения)	-	r=0,25; p<0,05	-	r=0,34; p<0,05	r=0,53; p<0,001

С целью определения математической взаимосвязи между клинико-функциональными проявлениями БА, реакцией дыхательных путей на гипоосмолярный стимул, глюкокортикоидной регуляцией дыхательного гомеостаза был применён пошаговый и множественный регрессионный анализ. Как показал пошаговый регрессионный анализ, степень выраженности реакции бронхов на ингаляцию дистиллированной воды (ΔОФВ_{1ИДВ}), используемая в качестве зависимой переменной, в большей степени зависела от базового содержания цАМФ, о чем свидетельствовало регрессионное уравнение:

$$\Delta O F V_{1 И Д В} = -21,4 + 0,226 \times \text{цАМФ}$$

При расширении модели до нескольких независимых переменных при построении множественной регрессии с включением показателей ОФВ₁ (% долж.) и кортизола (К, нмоль/л), чтобы обеспечить более точный прогноз уровня их влияния на конечную переменную, уравнение принимало следующий вид:

$$\Delta O F V_{1 И Д В} = -26,0 + 0,064 \times O F V_1 (\%) + 0,006 \times K + 0,16 \times \text{цАМФ}$$

Последняя модель показывает линейную взаимосвязь, которая наилучшим образом аппроксимирует все отдельные точки данных. Значимость первой и второй регрессии составили 99,97 и 98,3%, соответственно.

Снижение уровня кортизола у пациентов с разными типами реакции дыхательных путей на ИДВ развивалось не только вследствие адаптационных внутриклеточных затрат гормона, превалирующих при гиперреактивности бронхов на гипоосмолярный стимул, но и за счёт супрессии воспаления беклометазона дипропионатом. Данный препарат принадлежит к высокоэффективным хлорированным производным кортизола, которые, как известно, характеризуются большей безопасностью для пациентов, чем фторированные глюкокортикоиды [12], что немаловажно для поиска синтезированных гормональных средств с наи-

лучшим соотношением пользы и риска в клинической практике [5]. Важным фактором для решения проблемы минимизации нежелательных эффектов глюкокортикоидов является исследование геномно-независимых механизмов сигнализации со свойственными им преимуществами, особенно при импульсном введении высоких доз гормонов [6, 7]. Установлено, что рецепторы mGCR могут являться потенциальной мишенью для синтетических глюкокортикоидов с улучшенным терапевтическим индексом [5]. Так, представитель группы фторированных производных кортизола дексаметазон нацелен на mGCR, что приводит к нарушению передачи сигналов Т-клеточного рецептора [5]. Используя негеномный сигнальный путь, дексаметазон индуцирует фосфорилирование лимфоцитарной протеин-тирозинкиназы (Лск-киназы) с усилением хемокиновой активности и функции Т-лимфоцитов в состоянии покоя, активирует эндотелиальный синтез окиси азота (eNOS) и вызывает развитие противовоспалительного эффекта, подавляющего системное воспаление [7, 13].

Более безопасный и эффективный беклометазона дипропионат, который как базисный препарат в Российской Федерации получают более 65% всех пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких [14], скорее всего, также обладает способностью к негеномным воздействиям, что обосновывается обнаруженной в нашем исследовании динамикой уровня цАМФ, возрастающего у больных БА под влиянием длительного применения данного ИГКС. В нашем наблюдении одной из возможных мишеней для неклассических рецептор-опосредованных эффектов беклометазона выступали рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR), регулирующие несколько путей передачи сигнала [4]. Как известно, связывание рецептора GPCR лигандом-стероидом активирует G-белок, выполняющий роль транмиттера в передаче сигнала

от рецептора к аденилатциклазе, стимулирует активность аденилатциклазы и синтез цАМФ, что, в свою очередь, приводит к активации каталитических субъединиц (С) протеинкиназы А (РКА) и фосфорилированию ряда белков.

Противовоспалительный эффект беклометазона, достигнутый к окончанию терапии, доминировал у пациентов с отрицательной реакцией дыхательных путей на ИДВ, о чем свидетельствовали более высокие показатели уровней цАМФ и кортизола, связанные корреляционной зависимостью (табл. 3). Очевидно, что у больных с положительной реакцией бронхов на пробу происходила пролонгация индуцированного кортизолом аденилатциклазного сигнального пути, поддерживающая перманентную внутриклеточную регуляцию осмотического стресса, провоцирующая ускоренное выведение кортизола из кровеносного русла, связывание гормона рецепторами клеток-мишеней и быстрый метаболизм цАМФ.

Таким образом, у больных с гиперреактивностью дыхательных путей на гипоосмолярный стимул прослеживается персистирующий характер адаптации к осмотическому стрессу, что сочеталось с более значимыми нарушениями функции внешнего дыхания и в достаточной мере не лимитировалось 24-недельным применением беклометазона. Подтверждением данного положения служит полученная связь между реакцией бронхов на осмотический стимул, содержанием цАМФ, кортизола в крови и базовым ОФВ₁.

Выводы

1. Применение базисной противовоспалительной комбинированной терапии у больных БА с разными типами осмотической реактивности дыхательных путей в большей степени корригировало напряжение глюкокортикоидной функции надпочечников у пациентов с отрицательной реакцией бронхов на гипоосмолярный стимул.

2. Пролонгированное клеточное потребление кортизола у больных с положительной реакцией дыхательных путей на гипоосмолярный стимул в полной мере не лимитировалось применением беклометазона дипропионата, было сопряжено с отсутствием существенной динамики клинико-функциональных проявлений астмы и свидетельствовало о недостижении полного терапевтического контроля над глюкокортикоидной регуляцией осмотического стресса с помощью выбранного объема комбинированного препарата ИГКС/ДДБА.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Davis P.J., Tillmann H.C., Davis F.B., Wehling M. Comparison of the mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone and steroid hormones // J. Endocrinol. Invest. 2002. Vol.25, Iss.4. P.377–388. <https://doi.org/10.1007/BF03344022>.
2. Stahn C., Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2008. Vol.4, Iss.10. P.525–533. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0898>
3. Song I.H., Buttgerit F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments // Mol. Cell. Endocrinol. 2006. Vol. 246, Iss.1-2. P.142–146. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.11.012>
4. Cato A.C.B., Nestl A., Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways // Sci. STKE. 2002. Vol.2002, Iss.138. P.re9. <https://doi.org/10.1126/stke.2002.138.re9>
5. Löwenberg M., Stahn C., Hommes D.W., Buttgerit F. Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands // Steroids. 2008. Vol.73, Iss.9-10. P.1025–1029. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.12.002>
6. Jiang C.-L., Liu L., Tasker J.G. Why do we need nongenomic glucocorticoid mechanisms? // Front. Neuroendocrinol. 2014. Vol.35, Iss.1. P.72–75. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.09.005>
7. Jiang C.-L., Liu L., Li Z., Buttgerit F. The novel strategy of glucocorticoid drug development via targeting nongenomic mechanisms // Steroids. 2015. Vol.102. P.27–31. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.06.015>
8. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма. Диагностика, лечение и профилактика. СПб.: Нордмедиздат, 2011. 344 с. ISBN 978-5-98306-107-1
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2020 update). URL: <http://www.ginasthma.com>
10. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. ISBN 978-5-8044-1220-4
11. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с. ISBN 9783659513220
12. Свирищевская Е.В., Матушевская Е.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности фторирован-

ных и хлорированных топических глюкокортикостероидов // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010. №3. С.75–78.

13. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Литвинова Л.С. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов // Гены & клетки. 2017. Т.ХII, №1. С.27–33. <https://doi.org/10.23868/201703003>

14. Княжеская Н.П. Глюкокортикостероиды при бронхиальной астме: от системного введения до небулайзерной терапии // Пульмонология. 2012. Т.22, №5. С.92–96. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-5-92-98>

REFERENCES

1. Davis P.J., Tillmann H.C., Davis F.B., Wehling M. Comparison of the mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone and steroid hormones. *J. Endocrinol. Invest.* 2002; 25(4):377–388. <https://doi.org/10.1007/BF03344022>

2. Stahn C., Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008; 4(10):525–533 <https://doi.org/10.1038/ncprheum0898>

3. Song I.H., Buttgerit F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006; 246(1-2): 142–146. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.11.012>

4. Cato A.C.B., Nestl A., Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways. *Sci. STKE* 2002; 138:re9. <https://doi.org/10.1126/stke.2002.138.re9>

5. Löwenberg M., Stahn C., Hommes D.W., Buttgerit F. Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands. *Steroids* 2008; 73(9-10):1025–1029. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.12.002>

6. Jiang C.-L., Liu L., Tasker J.G. Why do we need nongenomic glucocorticoid mechanisms? *Front. Neuroendocrinol.* 2014; 35(1):72–75. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.09.005>

7. Jiang C.-L., Liu L., Li Z., Buttgerit F. The novel strategy of glucocorticoid drug development via targeting nongenomic mechanisms. *Steroids* 2015; 102:27–31. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.06.015>

8. Fedoseyev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A. The many faces of bronchial asthma. Diagnostics, treatment and prevention. St. Petersburg: Nordmedizdat, 2011 (in Russian). ISBN 978-5-98306-107-1

9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2020 update). Available at: <http://www.ginasthma.com>

10. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian). ISBN 978-5-8044-1220-4

11. Ul'yanychev N.V. Systematic research in medicine. Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2014 (in Russian). ISBN 9783659513220

12. Svirshchevskaya E.V., Matushevskaya E.V. Comparative analysis of efficacy and safety of fluorinated and chlorinated topical glucocorticosteroids. *Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii* 2010; (3):75–78 (in Russian).

13. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Литвинова Л.С. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов. *Гены & клетки* 2017; XII(1):27–33 (in Russian). <https://doi.org/10.23868/201703003>

14. Княжеская Н.П. Corticosteroids in bronchial asthma: from systemic exposure to nebulized therapy. *Pulmonologiya* 2012;(5):92–98 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-5-92-98>

Информация об авторах:

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: prih-anya@ya.ru

Андрей Николаевич Оди́реев, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, зав. лабораторией профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: bulleten.fpd@mail.ru

Author information:

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: prih-anya@ya.ru

Andrey N. Odireev, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Head of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: bulleten.fpd@mail.ru

Николай Вячеславович Ульянычев, канд. физ.-мат. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Nikolai V. Ul'yanichev, PhD (in Physics and Mathematics), Associate Professor, Leading Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Вера Федоровна Ульянычева, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры физики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурский государственный университет» e-mail: master@amursu.ru

Vera F. Ul'yanicheva, PhD (in Physics and Mathematics), Associate Professor, Department of Physics, Amur State University; e-mail: master@amursu.ru

Юлий Михайлович Перельман, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru

Juliy M. Perelman, MD, PhD, DSc (Med.), Corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

*Поступила 27.10.2021
Принята к печати 18.11.2021*

*Received October 27, 2021
Accepted November 18, 2021*