

Бобкова М. И.

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ**

Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. Таганович А.Д.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) четвертая по распространенности причина смерти в мире. По прогнозам к 2030 году, станет третьей. От этого заболевания страдают 210 миллионов человек в мире, ежегодно умирает 260000 европейцев.

Стероидорезистентность одна из главных проблем в лечении ХОБЛ. Вместе с тем кортикостероиды широко используются в лечении хронической обструктивной болезни лёгких, имея высокое противовоспалительное действие. Поэтому в современной пульмонологии особую значимость имеет задача понять механизмы формирования стероидной резистентности у таких пациентов и разработать на этой основе мероприятия, направленные на её преодоление.

В работе анализируются возможные механизмы развития стероидной резистентности и варианты новой противовоспалительной терапии у пациентов с ХОБЛ.

К молекулярным механизмам развития стероидорезистентности относятся нарушение связывания и транслокации глюкокортикоидного рецептора (ГР) в ядро, повышенная экспрессия изоформы ГР β , увеличение экспрессии фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), снижение экспрессии гистон деацетилазы 2 (ГДА2). Снижение экспрессии и активности ГДА2, которая вовлечена в ингибирование глюкокортикоидами генов провоспалительных цитокинов, является результатом окислительного и нитрозативного стресса, развивающихся в ответ на вдыхание сигаретного дыма. При этом окислительный стресс приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы δ (ФИЗК δ). Дальнейший путь передачи сигнала от ФИЗК δ включает фосфорилирование (активацию) киназы Akt, фосфорилирование (ингибирование) киназы гликогенсинтазы 3 β и фосфорилирование (инактивацию) ГДА2. Сведения о механизмах формирования стероидорезистентности позволили выявить лекарственные препараты, оказывающие влияние на патогенетические звенья этого состояния. Так, антидепрессант нортриптилин и макролид солитромицин преодолевают стероидорезистентность, ингибируя фосфорилирование Akt. Комбинация глюкокортикоида и длительнодействующего β_2 -агониста увеличивает транслокацию ГР в ядро клетки и ингибирует фосфорилирование Akt. Ингибитор фосфодиэстеразы 4 рофлумиласт в сочетании с дексаметазоном восстанавливает чувствительность клеток к стероидам за счет изменения экспрессии ФИЗК δ , ГДА2, МКР-1, MIF и ГР β .

Раскрытие молекулярных механизмов стероидорезистентности позволяет усилить противовоспалительные свойства глюкокортикоидов и улучшить эффективность лечения ХОБЛ.