

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ СТЕРОИДОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

*Кадушкин А.Г., Таганович А.Д.*

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Минск, Беларусь*

*kadushkinah@bsmu.by*

*В настоящей работе оценивалось влияние глюкокортикоида (ГКС) будесонида при сочетанном использовании с теофиллином, азитромицином, N-ацетилцистеином и нортриптилином на продукцию цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови (МКПК-клетками) пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Показано, что теофиллин, азитромицин и нортриптилин способны повышать чувствительность МКПК-клеток пациентов с ХОБЛ к ГКС за счет усиления степени ингибирования секреции провоспалительных цитокинов. N-ацетилцистеин в комбинации с будесонидом лишь ограниченно влияет на способность ГКС супрессировать продукцию цитокинов МКПК-клетками пациентов с ХОБЛ.*

**Ключевые слова:** *глюкокортикоиды; стероидорезистентность; хроническая обструктивная болезнь легких.*

## MEDICINAL CORRECTION OF STEROID RESISTANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*Kadushkin A.H., Tahanovich A.D.*

*Belarusian State Medical University*

*Minsk, Belarus*

*In the present work, the effect of glucocorticoid (GCS) budesonide in combination with theophylline, azithromycin, N-acetylcysteine, and nortriptyline on cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was evaluated. It has been shown that theophylline, azithromycin, and nortriptyline could enhance the sensitivity of PBMCs from patients with COPD to GCS by increasing the degree of inhibition of proinflammatory cytokine secretion. N-acetylcysteine, when combined with budesonide, has only a limited effect on the ability of GCS to suppress the production of cytokines by PBMCs in patients with COPD.*

**Key words:** *glucocorticoids; steroid resistance; chronic obstructive pulmonary disease.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой прогрессирующее заболевание легких, характеризующееся стойким ограничением воздушного потока, нарушением газообмена, хроническим воспалительным процессом и ремоделированием дыхательных путей [1]. Во всем мире этим заболеванием страдают миллионы людей, при этом ожидается, что в ближайшие годы, в связи с непрекращающимся воздействием факторов риска, заболеваемость и смертность от ХОБЛ продолжат расти.

Используемые сегодня методы лечения ХОБЛ не позволяют замедлить прогрессирование заболевания и исключить развитие обострений [2]. Так, глюкокортикостероиды (ГКС), которые эффективны при лечении многих воспалительных заболеваний, включая заболевания дыхательной системы, продемонстрировали сниженную эффективность в предотвращении прогрессирования ХОБЛ [3]. Предложенные механизмы, способные приводить к развитию стероидорезистентности, включают нарушение ацетилирования гистонов, а также изменение экспрессии и продукции глюкокортикоидного рецептора  $\beta$  (ГР $\beta$ ), фосфатазы 1 митоген-активируемой протеинкиназы и фактора, ингибирующего миграцию макрофагов [3]. В результате синтез провоспалительных цитокинов клетками пациентов с ХОБЛ не прекращается даже при использовании ГКС.

Для решения проблемы сниженной чувствительности к ГКС были проведены экспериментальные исследования, показавшие, что теофиллин, азитромицин, N-ацетилцистеин и нортриптилин способны влиять на ключевые звенья развития стероидорезистентности. Вместе с тем, полученные сведения об их способности потенцировать действие ГКС немногочисленны и разноречивы [3].

Целью настоящей работы явилось оценить способность теофиллина, азитромицина, N-ацетилцистеина и нортриптилина усиливать противовоспалительное действие глюкокортикоидов на продукцию цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови (МКПК-клетками) пациентов с ХОБЛ.

МКПК-клетки пациентов с ХОБЛ (n=6) инкубировали с будесонидом (10 нМ), теофиллином (1 мкМ), N-ацетилцистеином (1 мМ), азитромицином (10 мкг/мл), нортриптилином (10 мкМ) или их комбинациями и стимулировали фитогемагглютинином (ФГА, 10 мкг/мл). Секрецию интерлейкина 4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), МКПК-клетками, индуцированную ФГА, определяли методом иммуноферментного анализа.

В настоящей работе теофиллин подавлял секрецию ИЛ-4 и ИЛ-17А МКПК-клетками. Сочетание будесонида и теофиллина ингибировало синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, TSLP и MIF МКПК-клетками. Комбинация теофиллина и будесонида демонстрировала более выраженное ингибирующее воздействие на продукцию ИЛ-4 и ИЛ-8 МКПК-клетками, чем действие одного будесонида.

Результаты наших экспериментов также показали, что нортриптилин снижал ФГА-индуцированную секрецию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, MIF и TSLP МКПК-клетками. Комбинация будесонида и нортриптилина угнетала продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А и TSLP МКПК-клетками более значительно, чем культивация этих клеток в присутствии только будесонида.

N-ацетилцистеин самостоятельно подавлял секрецию ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-33 МКПК-клетками. В сочетании с будесонидом N-ацетилцистеин супрессировал продукцию МКПК-клетками ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-33,

TSLP и MIF по сравнению с клетками, инкубация которых протекала в отсутствие этих лекарственных средств. Комбинация N-ацетилцистеина и будесонида оказывала более выраженное ингибирующее воздействие на синтез ИЛ-4 МКПК-клетками, чем действие одного будесонида. Вместе с тем сочетанное использование N-ацетилцистеина и ГКС не имело преимуществ перед одним будесонидом в отношении снижения продукции других цитокинов.

В нашей работе внесение азитромицина в культуру МКПК-клеток приводило к снижению секреции ими ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-17А. Комбинация азитромицина и будесонида снижала воспалительный процесс путем ингибирования синтеза ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, TSLP и MIF МКПК-клетками пациентов с ХОБЛ. В сочетании с будесонидом азитромицин усиливал противовоспалительные свойства ГКС, приводя к более выраженному подавлению секреции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-17А и TSLP МКПК-клетками, чем при использовании одного будесонида.

В заключение необходимо отметить, что теофиллин, азитромицин и нортриптилин способны повышать чувствительность МКПК-клеток пациентов с ХОБЛ к ГКС за счет усиления степени ингибирования секреции провоспалительных цитокинов. N-ацетилцистеин при комбинации с будесонидом лишь ограниченно влияет на способность ГКС супрессировать продукцию цитокинов МКПК-клетками пациентов с ХОБЛ.

### **Список литературы**

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report. GOLD executive summary / C.F. Vogelmeier [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 195. – P. 557–582.
2. Lakshmi, S.P. Emerging pharmaceutical therapies for COPD / S.P. Lakshmi, A.T. Reddy, R.C. Reddy // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* –2017. – Vol. 12. – P. 2141–2156.
3. Кадушкин, А.Г. Молекулярные механизмы формирования стероидорезистентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Г. Кадушкин, А.Д. Таганович // *Пульмонология.* – 2016. – Т. 26, № 6. – С. 736–747.