

Д.И. Яновская

**ВЛИЯНИЕ БУДЕСОНИДА И АЗИТРОМИЦИНА НА СИНТЕЗ ЦИТОКИНОВ
NK И NKT-ПОДОБНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А.Г. Кадушкин

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

D.I. Yanovskaya

**INFLUENCE OF BUDESONIDE AND AZITHROMYCIN ON THE SYNTHESIS
OF NK CYTOKINES AND NKT-LIKE BLOOD CELLS OF PATIENTS
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Tutor: associate professor A. G. Kadushkin

Department of biological chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) характеризуется сниженной чувствительностью клеток к противовоспалительным эффектам глюкокортикостероидов (ГКС). Азитромицин подавлял синтез ИЛ-4 и CXCL8 NK и NKT-подобными клетками. Полученные данные демонстрируют преимущества комбинированного использования ГКС совместно с азитромицином для подавления воспалительного процесса у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: азитромицин; глюкокортикостероиды; хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Resume. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by reduced sensitivity of cells to the anti-inflammatory effects of glucocorticoids (GCs). Azithromycin suppressed production of IL-4 and CXCL8 by NK and NKT-like cells. The obtained results demonstrate the benefits for the combined use of GCs with theophylline at a low dose or azithromycin to suppress the inflammatory process in patients with COPD.

Keywords: azithromycin; glucocorticoids; chronic obstructive pulmonary disease.

Актуальность. В настоящее время наблюдается рост заболеваемости и смертности от хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Глюкокортикостероиды (ГКС) продемонстрировали высокую эффективность при лечении ряда хронических заболеваний, однако оказались умеренно полезны в улучшении функции лёгких и подавлении воспалительного процесса у пациентов с ХОБЛ. Полагают, что NK клетки и NKT-подобные клетки вовлечены в развитие стероидорезистентности, поэтому предпринимаются попытки поиска лекарственных средств, способных потенцировать действие ГКС в отношении этих лимфоцитов [2].

Цель: оценить способности азитромицина усиливать противовоспалительное действие ГКС на продукцию цитокинов NK и NKT-подобными клетками крови пациентов с ХОБЛ.

Задачи:

1. Оценить противовоспалительные эффекты будесонида и азитромицина в отношении продукции цитокинов NK и NKT-подобными клетками крови пациентов с ХОБЛ.

2. Оценить воздействие сочетания азитромицина и будесонида на продукцию Интерлейкины 4 (ИЛ-4) и ИЛ-8 НК и НКТ-подобными клетками по сравнению с использованием лекарственных средств отдельно.

3. Охарактеризовать механизмы, позволяющие азитромицину модулировать стероидорезистентность.

Материал и методы. В исследование был включён 21 пациент с ХОБЛ. Критериями исключения из исследования явились наличие у пациентов: других заболеваний лёгких, включая бронхиальную астму; аллергических и онкологических заболеваний; декомпенсации сахарного диабета; нарушений свёртывающей системы крови; приём системных ГКС или обострение ХОБЛ в течение 6 недель до начала исследования. Характеристика участников исследования приведена в таблице 1. Этапы эксперимента представлены ниже (рис. 1).

Табл. 1. Характеристика участников исследования

Пациенты с ХОБЛ	
Пациенты	21
Пол, м/ж	17/4
Возраст (годы)	65,1±1,5
ИМТ, кг/м ² (-2)	26,7±1,2
Статус курения	
Курильщики	10
Экс-курильщики	11
Индекс курящего человека	32,5±2,4
ОФВ1, % от должного	52,4±4,1
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	57,0±2,5

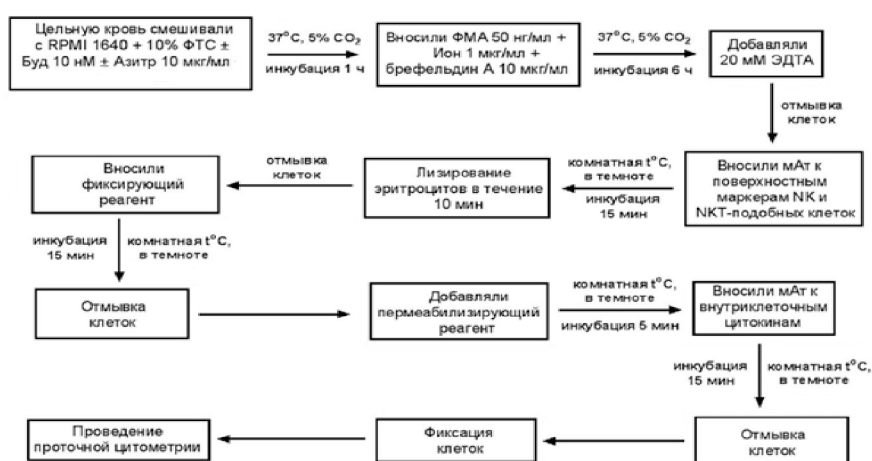


Рис. 1 – Этапы эксперимента

Результаты и их обсуждение. В настоящем исследовании культивация клеток периферической крови только с будесонидом или азитромицином приводила к снижению продукции ИЛ-4 НК и НКТ-подобными клетками.

Комбинация будесонида и азитромицина оказывала более выраженное ингибирующее воздействие на синтез ИЛ-4 НК и НКТ-подобными клетками, чем действие этих лекарственных средств по раздельности (рис. 2а).

В нашей работе будесонид снижал процент НК клеток пациентов с ХОБЛ, продуцирующих интерферон γ (ИФН γ), но не был способен изменить синтез этого цитокина НКТ-подобными клетками, тогда как азитромицин не влиял на продукцию этого цитокина ни НК, ни НКТ-подобными клетками.

Комбинация азитромицина и будесонида подавляла синтез ИФН γ НК и НКТ-подобными клетками, демонстрируя преимущества перед будесонидом в отношении снижения продукции ИФН γ НКТ-подобными клетками (рис. 2б).

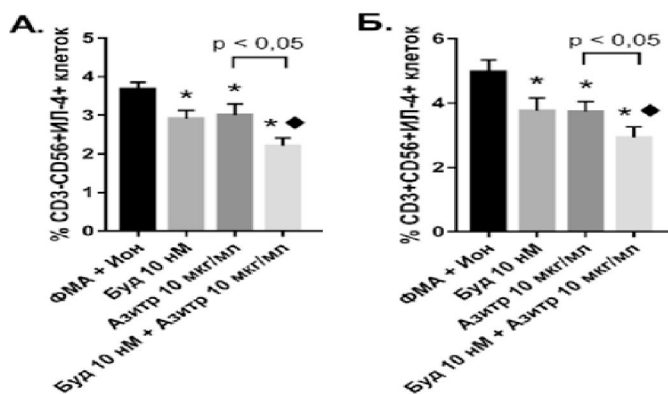


Рис. 2а – Влияние будесонида, азитромицина, их комбинаций на продукцию интерлейкина 4 (ИЛ-4) НК (А) и НКТ-подобными (Б) клетками крови пациентов с ХОБЛ

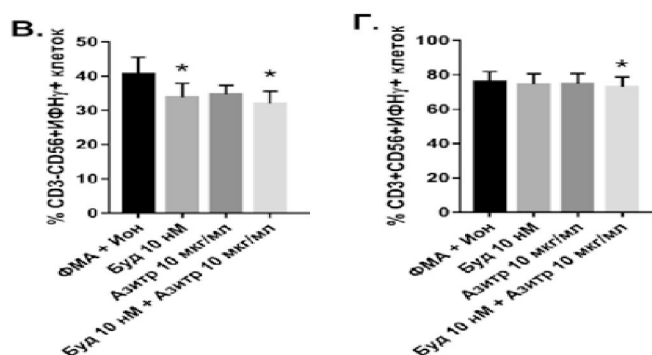


Рис. 2б – Влияние будесонида, азитромицина, их комбинаций на продукцию интерферона γ (ИФН γ) НК (В) и НКТ-подобными (Г) клетками крови пациентов с ХОБЛ

Будесонид, в отличие от азитромицина, подавлял синтез фактора некроза опухоли α (ФНО α) НК и НКТ-подобными клетками пациентов с ХОБЛ. Добавление одновременно азитромицина и будесонида к клеткам крови приводило к более значительному снижению процента НК и НКТ-подобных клеток, экспрессирующих ФНО α , чем при инкубации клеток только в присутствии азитромицина. Однако статистической разницы при сравнении ингибирующих свойств будесонида с комбинацией будесонид/азитромицин в отношении продукции этого цитокина НК и НКТ-подобными клетками не наблюдалось (рис. 3а).

ИЛ-8 является ключевым медиатором, обуславливающим перемещение нейтрофилов в лёгкие пациентов с ХОБЛ. В нашей работе будесонид и азитромицин

снижали синтез ИЛ-8 НК и НКТ-подобными клетками пациентов с ХОБЛ.

При совместном применении будесонида и азитромицина наблюдалось синергичное ингибирующее действие этих препаратов на продукцию ИЛ-8 НК и НКТ-подобными клетками (рис. 3б).

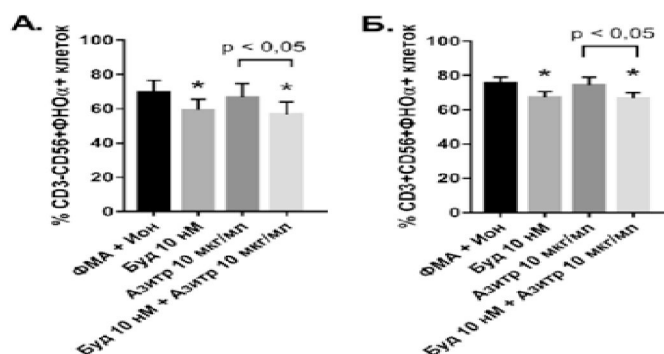


Рис. 3а – Влияние будесонида, азитромицина, их комбинаций на продукцию фактора некроза опухоли α (ФНО α) НК (А) и НКТ-подобными (Б) клетками крови пациентов с ХОБЛ

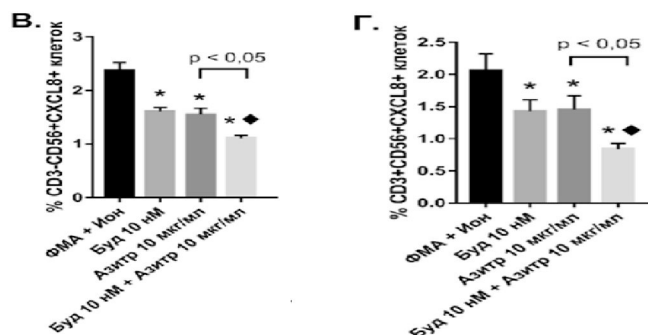


Рис. 3б – Влияние будесонида, азитромицина, их комбинаций на продукцию ИЛ-8 НК (В) и НКТ-подобными (Г) клетками крови пациентов с ХОБЛ

Выводы:

1. Будесонид и азитромицин самостоятельно демонстрируют противовоспалительные эффекты в отношении продукции цитокинов НК и НКТ-подобными клетками крови пациентов с ХОБЛ. Так, будесонид снижает синтез ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО α НК и НКТ-подобными клетками, а также ИФН γ НК клетками. Азитромицин подавляет продукцию ИЛ-4 и ИЛ-8 НК и НКТ-подобными клетками.

2. Сочетание азитромицина и будесонида оказывает более выраженное ингибирующее воздействие на продукцию ИЛ-4 и ИЛ-8 НК и НКТ-подобными клетками, чем действие любого из этих препаратов.

3. Азитромицин способен восстанавливать чувствительность к ГКС путём повышения экспрессии фермента ГДА2 и глюкокортикоидного рецептора α , ингибирования сигнального пути, опосредованного ФИЗК δ /Akt. Азитромицин также угнетает активность ферментов (ERK-киназы и JNK-киназы), которые могут фосфорилировать глюкокортикоидный рецептор α , препятствуя его транслокации в ядро клетки, что ведёт к снижению чувствительности к ГКС. Азитромицин способен подавлять активность факторов транскрипции NF- κ B и AP-1, которые индуцируют экспрессию генов, кодирующих провоспалительные белки.

Литература

1. Кадушкин, А. Г. Влияние глюкокортикостероидов при их совместном применении с азитромицином или теофиллином на продукцию цитокинов НК И НКТ-подобными клетками крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких/ А. Г. Кадушкин [и др.] // Биомедицинская химия. – Минск, 2021. – С. 352-359.

2. Кадушкин, А. Г. Молекулярные механизмы формирования стероидорезистентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких/ А. Г. Кадушкин [и др.] // Пульмонология. – Минск, 2016. – С. 736-747.