

УДК 615.357:577.17

© В. В. Килесса, 2010.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

В. В. Килесса

*Кафедра терапии и семейной медицины ФПО (заведующая кафедрой – профессор Клярицкая И.Л.),
Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»,
г. Симферополь.*

GLUCOCORTICOIDS

V. V. Kilessa

SUMMARY

Review is devoted to the physiological action of natural glucocorticoids, causes of dysfunction of glucocorticoids on the dark system and a regional level. Discusses how modern of the application of drugs GK, and possible prospects of development of pharmacological GK.

ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ

В. В. Килесса

РЕЗЮМЕ

Оглядова стаття присвячена фізіологічній дією природних глюкокортикоїдів, причин розвитку дисфункції глюкокортикоїдів на системному і регіонарному рівнях. Обговорюються питання, як сучасного використання препаратів ГК, так і можливим перспективам розвитку фармакології ГК

Ключові слова: глюкокортикоиды, перспективы фармакологии.

В XX веке в лечении ряда заболеваний внутренних органов произошли, без преувеличения, кардинальные изменения в многовековой терапевтической практике, благодаря внедрению в клиническую практику антибактериальных средств, групп лекарств для лечения сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных заболеваний, эндокринных, аутоиммунных и онкологических болезней. Центральное же место в терапии сегодняшнего дня занимает гормонотерапия.

Стероидные гормоны являются одним из главных классов гормональных соединений всех видов позвоночных и многих видов беспозвоночных животного мира. Класс стероидных гормонов объединяет обширную группу микромолекулярных полициклических соединений терпеноидной липидной природы. К стероидным гормонам относятся: 1) производные прегнана, в свою очередь включают в себя семейства прогестинов и кортикостероидов, которые подразделяются на глюко- и минералокортикоиды; 2) производные андростана, представленные андрогенами; 3) производные эстрана – эстрогены; 4) производные холестана, включающие в себя гормональные формы витамина D₃ (25-диоксикальциферол и 25-оксикальциферол) и экдизоны насекомых и ракообразных.

Единство полиморфного по строению и функциям класса стероидных гормонов определяется наличием в биомолекулах всех его представителей

общего строительного белка-полициклического C₁₇-стеранового (циклопентанпергидропентантренового) скелета. Все стероидные гормоны исходно синтезируются из общего предшественника – холестерина.

Все стероидные гормоны характеризуются липофильностью и гидрофобностью, и в физиологических концентрациях свободно диффундируют через различные клеточные мембраны, относительно свободно выходят из одних клеток и проникают в другие клетки.

Вместе с этим, биохимические различия в строении молекул гормонов определяет их различную биологическую функцию.

Так, прогестины (гестагены) обладают следующими эффектами: стимуляция беременности, регуляция половых циклов, стимуляция оогенеза; стимуляция формирования белочной оболочки яйца; антиандрогенный и антиэстрогенный эффекты; натрийуретический эффект. Кортикостероиды: а) глюкокортикоиды – активизируют гликолиз; регулируют обмен аминокислот и белков, организуют процессы неспецифической адаптации; оказывают противовоспалительный и десенсибилизирующий эффекты; перmissive эффекты для ряда гормонов и медиаторов; оказывают слабое влияние на обмен Na⁺ и K⁺; б) минералокортикоиды обуславливают задержку Na⁺ и H₂O, выведение K⁺ и H⁺. Андрогены обеспечивают

программирование вторичного мужского пола и регуляцию активности органов мужской половой сферы, общий анаболический эффект, антиэстрогенный эффект.

Эстрогены программируют вторичный женский пол и регуляцию активности органов женской половой сферы; регуляцию половых циклов; стимуляцию вителлогенеза и формирование белочной оболочки яйца; торможение оогенеза; сенсбилизацию тканей к действию ряда гормонов; антиандрогенный эффект. Гормональные формы витамина D₃ (место синтеза - печень > почки) обеспечивают регуляцию Ca²⁺ и P. Производные холестана – экдизоны (место синтеза проторакальная железа или ее аналоги личинок насекомых; Y – орган ракообразных) обеспечивают стимуляцию личиночной линьки насекомых; стимуляцию окукливания личинок насекомых; стимуляцию метаморфоза насекомых; стимуляцию линьки насекомых (Розен В.Б., Смирнова А.Н., 1981) [1].

Глюкокортикоиды (ГК), как лекарственные препараты стали использоваться с конца 40-х годов XX века, после того, как Kendal E.C., Hench В. сообщили в апреле 1949 г. о прекрасном результате лечения ревматоидного артрита кортизоном и адренокортикотропным гормоном. Но уже на конференции по АКТГ, созданной в октябре 1949 г. в Чикаго был сформулирован перечень патологических состояний, при которых глюкокортикоиды оказывают свое противовоспалительное действие в той или иной степени (Соффер Л., 1966) [2].

Так оказалось, применение кортикотропина и глюкокортикоидов было: а) очень эффективно при: спонтанной гипогликемии у детей, подагре, ревматоидном артрите, болезни Стилла, ревмокардите, острой ревматической лихорадке, острой диссеминированной красной волчанке, аллергических состояниях, спру, пузырчатке обычной, эксфолиативном дерматите, контактном дерматите, лекарственной сыпи, бурсите, сывороточной болезни, острой анафилаксии, иридоциклите, кератите, увеите, аллергическом конъюнктивите, воспалении лонных костей, болезни Вебера-Христиана, остром тиреоидите, пневмонии, в сочетании с антибиотиками, менингококкцемии в сочетании с антибиотиками, перитоните в сочетании с антибиотиками, тифозной лихорадке в сочетании с антибиотиками, воспалении зрительного нерва; б) умеренно или непостоянно эффективны при: орхите вследствие паротита, дерматомиозите, узелковом периартериите, регионарном илеите, идиопатическом фиброзе легких, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, приобретенной гемолитической анемии, нефротическом синдроме, саркоидозе Бека, тиреотоксическом кризе, бериллезе, височном артериите, нейродерматите, цирротическом асците; в) малоэффективны при:

остром нефрите, волчанке, остром гепатите, печеночной коме, остеоартрите, миеломной болезни, лимфогрануломатозе, лимфоидных опухолях, хроническом лимфолейкозе, острой лейкемии, раке молочной железы.

Особое внимание заслуживает тот факт, что изучение авторами функции коры надпочечников у таких больных до начала лечения, не выявило никаких отклонений от нормы (Соффер Л., 1966) [2].

Таким образом, в создавшейся ситуации наблюдается реальный парадокс: при достаточно большом перечне заболеваний внутренних органов функция надпочечников не страдает, но периферические ткани, по всей видимости, испытывают явный дефицит глюкокортикостероидов.

Какие же причины могут приводить к такой ситуации?

Что препятствует их действию на системном или регионарном уровнях глюкокортикостероидов, как мощнейшей естественной противовоспалительной системы организма? Данный вопрос находится в поле зрения на протяжении многих десятилетий.

Анатомо-физиологические и патологические аспекты коры надпочечников.

Две надпочечные железы у человека располагаются непосредственно над верхними полюсами почек. Каждый надпочечник в среднем весит 3-5 гр. Их длина колеблется от 40 до 60 мм, ширина – от 20 до 30 мм, толщина – 2-8 мм, исключая основания, где они значительно толще.

На разрезе железа состоит из поверхностного коркового слоя и мозгового, вес которого составляет порядка 10% веса всей железы.

Для отдельного кровоснабжения коркового и мозгового слоя железы, внутрь надпочечника проникают верхняя, средняя и нижняя надпочечниковые артерии, которые представляют собой соответственно ветви нижней диафрагмальной артерии, аорты и почечной артерии. Мозговой слой, в отличие от коркового слоя, богат хорошо развитыми венами, которые соединяются в одну крупную вену – центральную вену мозгового слоя, образующую на уровне хилуса надпочечниковую вену. Последняя, с правой стороны впадает в нижнюю полую вену, а с левой – в почечную вену.

Лимфатические сосуды надпочечников образуют два сплетения: одно непосредственно под капсулой, другое – в мозговом слое. Периферическое сплетение анастомозирует с отводящими лимфатическими сосудами в перинефральной капсуле, тогда как лимфа из центрального сплетения отводится по сосудам вдоль центральной и надпочечниковой вен.

Лимфатические сосуды правого надпочечника впадают в лимфатические узлы, расположенные вблизи аорты и ножки диафрагмы. Лимфатические сосуды левого надпочечника могут иногда проходить

через диафрагму, сопровождая чревной нерв и впадать в медиастинальные лимфатические узлы.

Иннервация. Надпочечники иннервируются главным образом волокнами чревных нервов. Эти нервы образуют надпочечниковое сплетение, которое анастомозирует с почечным и солнечным сплетениями, и с ганглиями последнего.

Добавочная надпочечниковая ткань

Добавочные надпочечниковые тельца могут состоять либо из корковой, либо мозговой – хромаффинной ткани, а также из обеих структур вместе. Добавочные тельца могут находиться либо в соединительной и жировой ткани непосредственно окружающей надпочечники, либо в краниальных отделах почек, иногда фактически погруженные в почечное вещество, либо же выступают в виде узелков из самих надпочечников.

Graham L.C. (1953) обнаружил добавочную надпочечниковую ткань в области солнечного сплетения в 32 случаях из 100 проведенных аутопсий. В 16 случаях имелась исключительно кортикальная ткань, в 16 случаях - кортикальная и мозговая ткани, гистологически идентичной ткани надпочечников. Средние размеры этих телец равнялись 7x4x3 мм. Кроме этого, добавочная хромаффинная ткань может иметь диффузную локализацию по всему организму, не образуя в буквальном смысле добавочных надпочечников.

Подобно этому и добавочные кортикальные тельца, могут располагаться в самих надпочечниковых железах, в соединительной и жировой ткани, окружающей надпочечники, а также почти в любом отделе брюшной полости. Также тельца встречаются в тазу, в широкой связке матки, по ходу мочеполовых путей, мошонке, и даже в печени и поджелудочной железе. Но не ясно, обладает ли добавочная надпочечниковая ткань достаточной функциональной активностью? [2].

Гистология надпочечников

Клетки коркового вещества, хотя и образуют 3 слоя в глубину, тем не менее представляют собой непрерывную клеточную массу. Наиболее поверхностный слой, являющийся к тому же наиболее тонким, составляет клубочковую зону, ниже которой располагается пучковая зона. Ширина пучковой зоны превышает другие слои. У человека пучковая зона почти полностью лишена липоидных веществ, ими максимально богата клубочковая зона (Elias H., Paule S.E., 1956).

Сетчатая зона – самый глубокий слой, окружающий медуллярное вещество. Клетки этого слоя, располагаясь в виде нерегулярных полос, содержат капельки липоидов и пигмент, по всей вероятности липофусцин. Клетки сетчатой зоны имеют темную окраску и нередко пикнотические ядра. В нижней части слоя могут встречаться некротизированные клетки.

Исследуя, с целью установления места синтеза глюкокортикоидов (наряду с андрогенами), Symington T. et al., (1956, 1958) пришли к мнению, что местом образования глюкокортикоидов и андрогенов является главным образом пучковая зона, но в функциональном отношении пучковая и сетчатая зоны составляют единую систему.

В условиях стресса или после введения кортикотропина, богатые липидные клетки пучковой зоны становятся эозинофильными, компактными и обогащаются ферментами – кислой и щелочной фосфотазой, дегидразой, а также рибонуклеиновой кислотой. Эти изменения возникают лишь в тех участках пучковой зоны, которые непосредственно примыкают к сетчатой и захватывают наружные слои пучковой зоны лишь с увеличением дозы кортикотропина.

Эволюция и инволюция коры надпочечников

Кора надпочечников у эмбрионов достигает максимальных размеров в течение IV месяца внутриутробного периода развития, после чего она медленно уменьшается.

У новорожденного кора надпочечника состоит из зародышевой зоны, которая находится в процессе быстрой дезинтеграции и зачатков клубочковой и пучковой зон.

Дегенеративные изменения в зародышевой зоне иногда начинаются непосредственно перед рождением, но в большей части, в течение нескольких дней после рождения и в течение 2-3 последующих недель они быстро прогрессируют. Эти дегенеративные изменения характеризуются некрозами, гемorragиями, дезинтеграцией сосудов, потерей клеточных структур, но одновременно происходит и перестройка железы по «взрослому» типу [2].

Инволютивные изменения надпочечников

По данным И.В.Давыдовского (1966) [3], вес надпочечников в старости не испытывает особых изменений. В некоторых случаях имеется тенденция к его увеличению за счет узловатых гиперплазий коры (макро- и микроаденомы). Последнее часто встречается у женщин после 80 лет, но и лишь в 29% случаев, тогда как у мужчин данной возрастной группы – только в 2% случаев, но вместе с этим, после 50 лет происходит значительная атрофия клубочковой и ретикулярной зон, не взирая на сохранение веса надпочечников, и фактически кора надпочечников к 70 годам состоит почти только из пучкового слоя.

Биосинтез глюкокортикоидов

В пучковой зоне коры надпочечников синтезируются глюкокортикоиды – кортизол, кортизон и кортикостерон. У человека надпочечники секреторируют в кровь кортизол и кортикостерон – в сутки около 20-30 мг кортизола и 2-4 мг кортикостерона, но он не оказывает противовоспалительного эффекта, не вызывает эозинопению

[4]. Всего в течении суток обнаруживается 8 периодов активности надпочечников, во время которых секретировались следующие средние количества кортизола: с 2,20 до 3,20 ч – 0,8 мг, с 4,30 до 5,10 ч – 3,0 мг, с 6,30 до 7,30 ч – 3,0 мг, с 8,30 до 9,30 ч – 1,9 мг, с 11,20 до 12,20 ч (два сближенных пика) – 0,8 и 1,3 мг и с 16,20 до 17,00 ч – 2,4 мг. Около половины всего кортизола, образующегося за сутки, приходится на утренний сон, и в это время периоды активности надпочечников совпадали с периодами быстрого движения глаз. Таким образом, надпочечники секретируют кортизол приблизительно 6ч в сутки, а остальное время находятся в неактивном состоянии [5].

В свою очередь глюкокортикоидная функция коры надпочечников находится под контролем аденокортикотропного гормона передней доли гипофиза, в свою очередь контролируемого кортикотропин-релизин-гормона, образующегося в задней области гипоталамуса и вокруг его срединного возвышения. В свою очередь, функция гипоталамуса регулируется ретикулярной формацией и лимбическими структурами головного мозга [6].

Кортизол и кортикостерон весьма быстро выводятся из циркуляции. Период их полужизни составляет 60 минут [7]. Период полужизни глюкокортикоидов в крови определяется временем от момента синтеза до времени связывания с белками и форменными элементами крови и лимфы [6]. Среднее содержание у человека кортизола в крови составляет 276-415 нмоль/л, кортикостерона – 27-55 нмоль/л [6]. Глюкокортикоиды интенсивно метаболизируются тканями и только около 2% в неизменном виде выводятся с мочой [8].

В физиологических условиях около 10% всего кортизола циркулирует в свободном виде, 75% прочно и обратимо связан с транскортином, 15% слабо связано с альбумином [9]. Транскортин или кортикоидсвязывающий глобулин является б-глобулином [10].

Но, было выдвинуто предположение, что транскортин образуется в печени в неактивной форме и активируется белками плазмы [11]. В печени имеются 4-5 типов растворимых белков, связывающих глюкокортикостероиды. I тип идентичен транскортину или кортикоидсвязывающему глобулин (синтезируется в печени, секретирован в плазму. II тип (А-белок) – связывает природные кортикостероиды. К III типу относится лигандин, который находится в высокой концентрации в цитозоле печени и связывает, кроме кортикостероидов – билирубин, желчные кислоты, холестерин.

Белок IV типа (G-белок) связывает не только природные, но и синтетические гормоны, участвует в транспорте стероида в ядро [1,12].

МЕМБРАНЫ И ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Клеточное строение тканей позволяет отграничивать живое от неживого, обеспечивать взаимодействие клеток со средой и друг с другом, при этом обеспечивая разделение отдельных структур клеток на отсеки – компартменты, которые выполняют определенные функции.

Так, плазматическая мембрана обеспечивает диффузный барьер, активный транспорт ионов и метаболитов, электрическую возбудимость; эндоплазматический ретикулум – гладкий – обеспечивает детоксикацию ядовитых веществ, синтез фосфолипидов и стероидов; шероховатый – покрыт рибосомами, осуществляющий поставку белка, благодаря эндоплазматической сети в различные отделы клетки; аппарат Гольджи осуществляет секрецию и хранение «упакованных» белков и биологически активных веществ; лизосомы содержат более 50 ферментов.

Обеспечивающих реакцию распада белков, углеводов, жиров и нуклеиновых кислот; участвуют в фагоцитозе и эндоцитозе; фагосомы образуются путем замыкания плазматической мембраны, включают частицы захваченные из окружающей среды; митохондрии – мембранные органы, осуществляющие превращение жирных кислот и их фрагментов, продуктов обмена углеводов и аминокислот «специализированы на образовании АТФ; пероксисомы – содержат ферменты окисления; ядерная оболочка – окружает ядерный материал, состоит из внешней и внутренней мембран, имеет поры, через которые РНК может проникать из ядра в цитоплазму; микрофиламенты (микротрубочки и микрофибриллы) составляют основу цитоскелета, прилегающего к мембране с цитоплазматической стороны, создает опорную конструкцию клетки, препятствуют резким изменениям ее объема, противодействуют образованию небеслойных структур в фосфолипидном матриксе.

Мембраны клетки и клеточных структур составлены в основном из белков и липидов. Углеводы – совершенно небольшая, но важная часть мембраны. В состав мембран входят липиды трех классов: фосфолипиды, гликолипиды и стероиды.

Фосфолипиды подразделяются на глицерофосфолипиды – производные фосфатидной кислоты – фосфатидинхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатилсерин, фосфатидилинозит и сфингофосфолипиды. В тоже время существует огромное число фосфолипидов, обеспечиваемое разнообразием жирных кислот, входящих в состав их молекул.

Гликолипиды мембран представлены цереброзидами, сульфатидами и ганглиозидами.

Стероиды мембран, построенные на основе

стеранового скелета, у животных представлены в основном холестерином [7,8]. В свою очередь белки, внедряясь в биослой мембраны увеличивают его проницаемость [13,14,15].

Роль холестерина в «жидком» биослое сводится к уменьшению проницаемости и увеличению механической устойчивости биослоя [16].

Холестерин может быть заменен другим стероидом, содержащим плоское стероидное ядро, боковую углеводородную цепь и обязательно 3 α -гидроксильную группу [17]. Rao M. et al. (1977) [18] полагают, что поглощение низких концентраций кортизола опосредовано белками-переносчиками плазменной мембраны, в то время, как при высоких концентрациях простая диффузия является основным путем проникновения в клетку.

Особое место в трансмембранном транспорте занимает избирательное потребление глюкокортикоида различными тканями. Наибольший уровень потребления – клетки печени и почек, минимальный – клетки легкого и сердца [19].

Одной из ключевых проблем механизмов действия глюкокортикоидов является внутриклеточный цикл глюкокортикоидных рецепторов, которые имеют белковую природу. Под влиянием блокаторов SH групп (в частности, парахлормеркурий бензоат и N-этилмалеимид) происходит ингибирование глюкокортико-связывающей способности рецептора [20].

Рецепторы глюкокортикоидов различных тканей имеют неодинаковую молекулярную массу, сродство к лигандам.

Мутационные изменения рецепторов описаны у мутантных клеток лимфомы мышей S 49 цитозольных рецепторов MN 39000D, которые связывая стероид, тем не менее не индуцируют изменения в структуре хроматина и развитие цитотоксического эффекта гормона, в отличие от рецепторов MM 87000 [12]. Глюкокортикоидные рецепторы – мобильные структуры, чувствительные к температуре, ионной силе раствора, воздействию хелатных веществ, глицерина, антагонистов кальмодулина: трифторперазина, винбластина или пропранолола (действующего как глюкокортикоидный антагонист взаимодействия с их рецепторами). Важно физиологическое участие Ca²⁺ и Mg²⁺ в процессах стабилизации и трансформации глюкокортикоида-рецепторного комплекса [21].

После исчезновения гормона в ядре, рецепторы покидают ядро и появляются в цитоплазме в свободном состоянии [22]. Глюкокортикоиды связываются со своими белками-рецепторами в цитоплазме клеток-мишеней, такие глюкокортикоид-рецепторные комплексы проникают в ядро и связываются с акцепторными сайтами. И если данные о концентрации глюкокортикоидов в крови в процессе онтогенеза противоречивы, то однозначно показано,

что содержание их в различных тканях организма с возрастом уменьшается. При старении изменяются некоторые физико-химические характеристики глюкокортикоидных рецепторов [23].

Кроме этого, онтогенетические изменения глюкокортикоидов, равно как и половых гормонов, выявляются практически на всех этапах прохождения гормонального сигнала начиная от транспорта стероидов в крови и кончая влиянием на экспрессию генов. Снижение уровня цитоплазматической рецепции половых гормонов на поздних стадиях онтогенеза совпадает с угасанием репродуктивной функции и инволюцией гормонзависимых органов [24,25].

АБСОЛЮТНАЯ И ОТНОСИТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ЭФФЕКТОВ

Абсолютный дефицит глюкокортикостероидов имеет место при болезни Аддисона. В свою очередь к ней приводит двусторонняя деструкция надпочечников при фиброзно-кавернозном туберкулезе (надпочечники увеличиваются в размерах за счет казеозных масс, инфильтратов из эпителиоидных и гигантских клеток, фиброзной ткани) и атрофия надпочечников. В редких случаях – амилоидоз, опухоли, сосудистые поражения или гнойная инфекция. Массивные кровоизлияния наблюдаются у новорожденных – в результате травм при тяжелых продолжительных родах с асфиксией плода, токсикоза беременных, эклампсии, а также у детей до 1 года, но встречаются и у взрослых, могут наблюдаться при менингококкемии, реже стрептококковой, стафилококковой инфекции (синдром Waterhouse-Friderichsen). У больных с острыми инфекциями (корь, скарлатина, оспа, тиф и др.) в коре надпочечников могут наблюдаться некротические изменения.

Кроме этого, длительный прием глюкокортикоидов приводит к развитию атрофии коры надпочечников и глюкокортикостероидного дефицита в отношении собственных гормонов. Шок, независимо от генеза, в первую очередь характеризуется уменьшением объема крови вследствие потери плазмы, что в свою очередь возникает вследствие повышения проницаемости капилляров, что приводит к плазмарреии, а также расширению капиллярного ложа и застою в нем [26]. Об убедительности дефицита глюкокортикостероидов при шоке свидетельствуют работы Г.Селье [27], который установил, что при третьей стадии «адаптивной реакции» - стадии истощения, в коре надпочечников появляются геморрагии и некрозы, после чего наступает смерть.

Справедливости ради следует отметить, что Г.Селье говорил о «болезнях адаптации» как о дисбалансе между провоспалительными и противовоспалительными соединениями, которыми

являются глюкокортикоиды.

В отношении ситуаций, когда уровень естественных ГК нормальный, но возникают тканевые эффекты ГК недостаточности, в литературе имеется крайне ограниченное количество сведений. Так, при бронхиальной астме наблюдается интенсивное связывание глюкокортикоидов с транскортином, в 1,5-2 р. по сравнению с нормой [28] и развитие кортизолрезистентности клеток [11].

При активном ревматизме пучковая зона страдает в значительной степени. В 2/3 случаев наблюдений она была значительно уже, чем у практически здоровых лиц. В 2/3 наблюдений с давностью заболевания до 8 лет наблюдалась ее лимфоидно-клеточная инфильтрация; при длительности заболеваний от 9 до 13 лет, лимфоидно-клеточная инфильтрация присутствовала в 1/2 наблюдений. В надпочечниках умерших от острого миокардита, пневмонии обнаружены обширные участки декомпексации [29].

Таким образом, просто необходимо еще раз вспомнить о главном эффекте глюкокортикоидов – противовоспалительном, естественном эффекте, вопрос же их фармакологического применения – это вопрос конкретного клинического действия.

Федосеев Г.Б. и соавторы (1984) [30] констатируют «глюкокортикоидная недостаточность может быть одной из причин развития или обострения аллергического воспаления бронхолегочного аппарата, при котором нарушение бронхиальной проходимости связано с отеком слизистой бронхов, утолщением базальной мембраны, эозинофильной инфильтрацией их стенок, появлением в просвете патологического экссудата, при этом возможен и бронхоспазм, обусловленный действием биологически активных веществ (гистамина, серотонина, медленно реагирующего вещества анафилаксии, простагландина F_{26} на окончания блуждающего нерва.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Глюкокортикоиды уменьшают образование антител [28], нарушают кооперацию Т- и В-лимфоцитов и макрофагов [29]. Глюкокортикоиды могут вызвать лимфоцитоз, угнетение митотической активности лимфоцитов. Кортизол способен усилить взаимодействие между иммунокомпетентными стволовыми клетками и клетками тимуса, перераспределяет Т- и В-лимфоциты из кровотока в лимфатические узлы, костный мозг, селезенку. Установлена кортизолчувствительность Т-киллеров и кортизолрезистентность Т-хелперов и В-лимфоцитов; ингибция активности Т-супрессоров, регулирующих выработку Ig E. Глюкокортикоиды способствуют фиксации C_{3a} и C_{5a} компонентов системы комплемента [30, 31]. Под влиянием ГК

уменьшается в очаге воспаления содержание макрофагов, а в кровяном русле – моноцитов, возможно за счет уменьшения их выхода из костного мозга. ГК оказывают ингибирующее действие на активность тканевой гистидиндекарбоксилазы и тормозят выделение гистамина из тучных клеток в кровотока. Ингибируются освобождение лизосомальных ферментов из нейтрофилов и уменьшается выход из клетки медиаторов воспаления – кислотных гидролаз. Лизосомальные ферменты в свою очередь усиливают иммунное повреждение. Нейтрофильные протеазы, действуя на кининогены, вызывают образование активных кининов [32, 33].

ГК удлиняют время циркулирующих нейтрофилов в периферической крови, препятствуя их фиксации в органах [34]. ГК замедляют синтез и выделение ПГФ₂₆-мощного бронхоконстриктора, что в свою очередь создает перевес в сторону бронходилататоров ПГЕ₁ и ПГЕ₂, которые в свою очередь ингибируют высвобождение гистамина из тучных клеток [35, 36].

ГК тормозят вазодилатацию сосудов микроциркуляторного русла, снижают экссудацию, инактивируют тканевой фермент гиалуронидазу, разрушающую важнейший компонент соединительной ткани – гиалуроновую кислоту [37, 38].

Важное значение имеет перmissive влияние глюкокортикоидов (субпороговые и пороговые уровни ГК) обеспечивающие адекватную функцию в-рецепторов бронхов [36]. Кортизол существенно стимулирует в костном мозге продукцию нейтрофилов, а также тромбоцитов и эритроцитов. Кроме этого, ингибирует отложение холестерина в сосудистой стенке, оказывая несколько тормозящее действие на функцию фибробластов, некоторое замедление заживления ран, но, тем не менее, уменьшается, но не увеличивается образование коллагена [39].

СОВРЕМЕННЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

В настоящее время глюкокортикоиды прочно вошли в терапевтическую практику. Так, базисное лечение бронхиальной астмы, предусматривающее в первую очередь контроль над бронхиальной астмой, основанное на применении топического глюкокортикоида, совмещенного в единый лекарственный блок с в-агонистом (препараты – «Серетид», «Симбикорт»); базисное лечение болезни Крона, неспецифического язвенного колита, коллагенозного колита заключается в пероральном применении будесонида (препарат «Буденофальк»), лечение деформирующего артроза – артрита; во внутриартикулярном (периартикулярном) применении комбинации бетаметазона динатрия фосфата и бетаметазона дипропионата (препарат «Дипроспан»). Помимо этого, позиции системного применения ГК остаются незыблемыми при

критических состояниях (шок, тяжелое обострение бронхиальной астмы, набухание и отек головного мозга, перикардит, отек легких, нефротический синдром и т.д.), при системных коллагенозах, ряде гематологических заболеваний, аутоиммунных заболеваниях (идиопатический фиброзирующий альвеолит, нефрит, аутоиммунный тиреоидит и т.д.).

По видимому, перспективными аспектами применения ГК могут явиться патологические состояния, приводящие к моно- и полиорганной инволюции органов (эмфизема, цирроз печени, кальциноз Monkeberg, атеросклероз). Вопрос заключается в практической плоскости дальнейшего расширения клинического опыта применения глюкокортикоидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Розен В.Б., Смирнов А.Н. Рецепторы и стероидные гормоны. Из-во Московского университета, 1981. – 308 с.
2. Соффер Л., Дорфман Р., Гебрилав Л. Надпочечные железы человека. М., Медицина, 1966. – 497 с.
3. Давыдовский И.В. Геронтология. М., Медицина, 1966. – 297 с.
4. Юдаев Н.А. Некоторые вопросы биохимии кортикостероидов // Вестн. АМН СССР. – 1961. – Т.6. - №2. – С.31-42.
5. Hellman L., Nakada F., Curti J. et al. Cortisol is secreted episodically by normal man // J.Clin. Endocrinol and Metabol. 1970. Vol.30. №4. P411-422.
6. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М.: Медицина, 1988. – 286 с.
7. Baxter J.D. Forsham P.H. Tissue effect of glucocorticoids // Amer.J.Med. – 1972. Vol. 53. – P.573-589.
8. Cope C. Adrenal steroid and disease. – Philadelphia. 1972. – 320p.
9. Slaunwhite W.R., Sanberg A.A. Transcortin: a corticosteroid – binding protein of plasma // J.Clin.invest. 1959. Vol.38, №2. P384-391.
10. Robinson P., Hawkey C., Hammond G. A phylogenetic. Study of the structural and functional characteristics of corticosteroid binding globulin in primates // J.Endocr. – 1985. Vol 104. – P251-257.
11. Розен В.Б. Основы эндокринологии. – М.: Высшая школа, 1980. – 344 с.
12. Сергеев П.В., Шимановский А.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. – М.: Медицина, 1987. – 397 с.
13. Болдырев А.А. Введение в биохимию мембран. М.: Высшая школа, 1986. – 110 с.
14. Kaplan J.K. The effects of lysozyme on anion and cation diffusion from phispolipid liposomes. – BBA, 1973. – Vol 311. - № 1. – P 1-5.
15. Papahadjopoulos D., Cowden M., Kimelberg H. Role of cnolesterol in membranes effects on phospholipids-protein interaction, membrane permeability and enzymatic activity. – BBA, 1973. – Vol 330. - №1. – P 8-26.
16. Ивков В.Г., Берестовский Г.Н. Липидный биослой биологических мембран. М.: Наука, 1982. – 223 с.
17. Razin S. The mycoplasma membrane. – Jn: Progress in surface and membrane science. № 4. etc., 1975, Vol9, P257-312.
18. Rao M., Rao G., Breuer H. Factors involed in the uptake of corticosterone by rat liver cells // Biochen. Siophys. Acta. – 1977. – Vol 500. – P 322-332.
19. Bellamy D. The adsorption of corticosterone to particulate preparations of rat liver // Biochem J. – 1963. – Vol 87. – P 334-340.
20. Beato M., Kalimi M., Beato W., Feigelson P. Interaction of glucorticoids with rat liver nuclei: effect of adrenalectomy and cortisol administration // Endocrinology. – 1974. – Vol 94. – P 388-387.
21. Hubbard J.R., Mohammed K. Differential effects of chelating agents on cytosolic glucorticoid receptor stability and nuclear binding in vitro. – Steroid. Diochem., 1983. – Vol 19. – P 1163-1167.
22. Rousseau G.G., Baxter J.P. Glycorticoid receptors. In: Glucocorticoid hormone actions. Berlin. 1979, P.49-77.
23. Конопля Е.Ф., Лукша Г.Л. Гормоны и старение: стероидные гормоны и геном клетки. Мн.: Наука и техника, 1987. – 178 с.
24. Конопля Е.Ф., Гацко Г.Г., Милютин А.А. Гормоны и старение. Мембранные механизмы гормональной регуляции при старении. Мн.: Навука і тэхніка, 1990. – 167 с.
25. Конопля Е.Ф., Лукша Г.Л. Цитоплазматическая рецепция стероидных гормонов. – Минск: Навука і тэхніка, 1991. – 175 с.
26. Moon V.H. Shock and Related capillary phenomena. New York Oxford Med. Pub., 1938. P.134.
27. Selye H. The story of the adaptation syndron. Montreal. 1952. – 253 p.
28. Трофимов В.И. Об изменениях функционального состояния коры надпочечников у больных бронхиальной астмой. Тер. архив. – 1977. - №6. – С.63-66.
29. Савина Р.И. Морфология и функция надпочечников при некоторых важнейших видах патологии человека. Душанбе, Дониш, 1976. – 167 с.
30. Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., Лаврова Т.В. и др. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов. Ленинград: Наука, 1984. – 279 с.
31. Козлов В.А., Цырлова И.Г. Сравнительный анализ действия различных стероидных гормонов на отдельные этапы генеза антителообразующих клеток. В кн.: Физиология иммунного гомеостаза. Ростов на Дону, 1977. – С.18-19.
32. Корнева Е.А., Клименко В.М., Шхание Э.К. Нейрогуморальное обеспечение иммунного гомеостаза. Л., 1978. – 175 с.
33. Кульберг А.Я. Иммуноглобулины как биологические регуляторы. М., 1975. – 100 с.
34. Учитель И.Я. Макрофаги в иммунитете. М., 1978. – 199 с.

35. Shayer R.W. Induced synthesis of histamine microcirculatory regulation and the mechanism of action of the adrenal glucocorticoid hormones. – Proc. Allergy, 1964, Vol 7, № 1, P 187-191.

36. Гончарова В.А. Роль легких в образовании биологически активных веществ, циркулирующих в крови. В кн.: Метаболизм легких при неспецифических заболеваниях органов дыхания. Л., 1979. – С.5-12.

37. Baxter G.D., Rossean G.G. Glucocorticoid hormone action. New York, 1979, 638 p.

38. Perrin Z.F. Les prosteglandines et leur interference dans la maladie asthmatique. Canad. Med. Assoc J. 1977, Vol 2, №25, P 1439-1442.

39. Андреева М.П., Раскин А.М. Болезни эндокринной системы. Руководство по внутренним болезням. Т. VII. Медицина «Ленинградское отделение». – 1966. – 675 с.