

УДК 619:616.98:611.451:636

Бирман Б.Я., доктор ветеринарных наук, профессор*
Луппова И.М., кандидат ветеринарных наук, доцент
Федотов Д.Н.

*РНИУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелеского НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ: ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДЕЙСТВИЯ И МЕХАНИЗМЫ ИММУНОДЕПРЕССИВНОГО ЭФФЕКТА

В статье приведены данные об участии глюкокортикостероидов в механизме иммунодепрессивного эффекта в системе нейроиммуноэндокринной регуляции.

In clause the data on participation glukocortikosteroids in the mechanism immunodepressive of effect in system neuroimmnoendocrine to adjust are given.

Исследуя морфологические аспекты возрастной и акцидентальной инволюции тимуса млекопитающих, с учетом видовых особенностей достаточно древнего представителя отряда грызунов (*Rodentia*), семейства нутриевых (*Capromyidae*), единственного рода и вида *Myocastor Coypus*, в предыдущем сообщении мы подвергли анализу результаты собственных и научных литературных данных о макроскопических и светооптических структурных преобразованиях железы. Согласно темы исследований, в данном сообщении мы сочли достаточно актуальной проблему обзорного анализа одного из направлений многофакторных патогенетических аспектов инволютивных процессов.

Система органов гемопоза и иммунной защиты осуществляет иммунологический надзор в организме путем выявления генетически чужеродных субстанций, измененных, мутированных клеток, отживших элементов. Центральный орган иммунитета – тимус (вилочковая железа) обеспечивает иммунную реактивность организма за счет функционирования Т-лимфоцитов, ответственных за клеточный иммунитет и регуляцию большинства гуморальных реакций.

Представления о механизмах ультраструктурных морфофункциональных перестроек органов иммунной системы, в том числе и тимуса, под воздействием возрастных и стрессовых факторов в последние годы активно прорабатываются исследователями.

В связи с закономерностями развития органов иммунитета у млекопитающих в относительно раннем возрасте происходит, в любом случае, необратимая возрастная инволюция (деструкция) лимфоидной ткани вилочковой железы. При наличии стрессовых ситуаций в онтогенезе особи развивается акцидентальная (временно присутствующая) инволюция тимуса, которая сопровождается уменьшением массы и объема паренхимы железы, а также снижением продукции Т-лимфоцитов и тимических гормонов.

Патогенетические аспекты инволютивных трансформаций сложны, многообразны и до конца не установлены. Общепринято, что возрастная и акцидентальная инволюция тимуса реализуется прежде всего внутритимическими факторами, а также инкретами других эндокринных желез (гипофиза, эпифиза, надпочечников, гонад, щитовидной железы). Однако, предположения исследователей о том, что данные процессы только гормонозависимы не подтвердились.

Таким образом, согласно современным представлениям, один из регулирующих механизмов инволютивной трансформации железа является апоптоз – генетически запрограммированная гибель клеток.

В процессе возрастной инволюции тимуса при естественном апоптозе клетки погибают без участия внешних факторов, в результате реализации внутриклеточной генетической программы. Регуляцию данного процесса осуществляют более сотни молекул, координируя его развитие.

При акцидентальной трансформации вилочковой железы апоптоз развивается при поступлении сигналов из вне или в следствии реализации внутриклеточной программы гибели клеток. Коррекцию процесса через клеточные рецепторы осуществляют апоптогенные или антиапоптогенные стимулы. К числу индуцирующих факторов относят гормоны, облучение, истощение ростовых процессов, факторы гибели, продуцируемые соседними клетками и другие.

Главную роль в регуляции функциональных предназначений тимуса выполняют гормоны надпочечников. Парные надпочечные железы впервые были описаны более 400 лет назад и только 80 лет назад было обнаружено, что они фактически состоят из двух частей – корковой и мозговой, имеющих различное происхождение и функциональное значение. Закладываясь самостоятельно, лишь вторично, в ходе эмбриогенеза особи вступают между собой в тесную связь, завершающуюся объединением их в общий орган.

Согласно исторической справки одной из первых работ, посвященных описанию строения надпочечников, является работа выдающегося итальянского врача и анатома Бартоломео Евастахия, опубликованная в 1563 году. Однако, функция надпочечников еще долго продолжала оставаться невыясненной. Лишь в 1856 году Броун-Секар экспериментально доказал на животных, что надпочечники являются жизненно необходимыми органами. Выявленный в 1901 году из мозгового вещества железы адреналин, позволил обнаружить наличие биологической активности тканей органа. В 1936 году из экстрактов коры железы выделен в чистом виде кортизон, а в следующем году и гидрокортизон (кортизол). Полный синтез адренокортикотропного гормона осуществлен в 1966 году и лишь в 1981 – установлена структура кортикотропин рилизинг-фактора.

Инкретами коркового вещества железы наряду с минералокортикоидами, аналогами половых гормонов (андрогенов, эстрогенов, прогестерона) являются и глюкокортикоиды (11,17-оксикортикостероиды): гидрокортизон (кортизол) и кортикостерон. Их названия (кроме половых) носят условный характер и отражают направление преимущественного влияния инкрета на тот или иной вид обмена. В процессе секреции соотношение гидрокортизона и кортикостерона видоспецифично и может изменяться при определенных условиях.

Уровень гормонов контролируется системой гипоталамус – гипофиз – надпочечник. В гипоталамусе образуется кортикотропинрилизинг-фактор (пептидный нейрогормон), поступающий в гипофиз. Данный инкрет активирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) в передней доле гипофиза. В результате воздействия последнего в коре надпочечников происходит метаболизм холестерина, сопровождающийся синтезом прегненолона, а также прогестерона, из которых образуются, главным образом, глюкокортикостероиды и, в значительном меньшем количестве, минералокортикоиды и половые гормоны.

Глюкокортикостероидные гормоны надпочечников играют важную роль в обеспечении основных жизненных процессов и в поддержании гомеостаза целостного организма. Их активность зависит от связывания с транспортными белками.

Биологические эффекты данных инкретов чрезвычайно многообразны. Они затрагивают углеводный, белковый, липидный, витаминный, водно-электролитный, минеральный обмены веществ. Влияют на функционирование центральной нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, тканей мышечной и группы опорно-трофических, в том числе и крови. Гормоны осуществляют контроль иммунологических реакций при воздействии на клетки системы гемопозза, обладают мощным иммунодепрессивным, противовоспалительным и антиаллергическим действием, стабилизируют элементарные мембраны. При введении в организм создают антитоксический, гемодинамический, адаптогенный, противошоковый, противоотечный и психотропный эффекты. Не являются канцерогенами, мутагенами, не нарушают фертильность.

Имеются сведения о возможности глюкокортикоидов обеспечивать клеточный и тканевой гомеостаз путем элиминации патогенного и генетически чужеродного агента или их антигенных детерминант за счет воздействия на межклеточные контакты [1].

Длительность биологического эффекта глюкокортикоидов обычно значительно превышает время циркуляции их в крови, что связано с особенностями механизма их молекулярного действия и обусловлено влиянием на клеточный геном.

Побочные влияния глюкокортикоидов на иммунную систему связаны с тормозящим эффектом на иммунокомпетентные клетки, что снижает способность тканей к регенерации и повышает восприимчивость организма к инфекциям за счет подавления продукции цитокинов, уменьшения экссудации и пролиферации, миграции лимфоцитов и других реакций. В процессе эндокринных межорганных корреляций выявляется угнетение гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, замедление полового созревания, задержка роста.

В основе молекулярного действия глюкокортикоидных гормонов заложен процесс связывания инкретов с их цитоплазматическим (цитозольным) рецептором, так как почти все клетки организма являются чувствительными к глюкокортикостероидам.

В отличие от большинства биологически активных веществ стероиды, будучи соединениями липидной природы, взаимодействуют не с поверхностными рецепторами плазмолеммы, а проникая в клетку, растворяются в билипидном слое цитоплазматической элементарной мембраны и проходят через нее в гиалоплазму, где распознают свой растворимый рецептор.

До связывания с гормоном инактивированный глюкокортикоидный рецептор представляет собой комплекс белковых молекул, которые обеспечивают его глюкокортикоидсвязывающую способность. Активация рецептора происходит при взаимодействии его с гормоном. Данный процесс сопровождается изменением третичной структуры рецепторных белков при отщеплении некоторых из них (в том числе стрессорного белка Hsp90), что способствует определенному пространственному расположению белковых молекул, наиболее удобному для связывания с глюкокортикостероидными гормонами [2]. Затем активированный рецептор через диафрагмальный комплекс, расположенный в порах двумембранной кариолеммы, проникает в ядро и связывается с сегментом ДНК, локализованным возле стероидотвечающего гена-мишени [3].

Глюкокортикоидный рецептор оказывает влияние на транскрипционную активность гена-мишени, посредством воздействия на ядерные белки-ферменты, участвующие в данном процессе (РНК-полимеразу и др.). В результате регулируется продук-

ция и-РНК. Возможна глюкокортикоидная индукция транскрипции и трансляции данного гена, либо их ингибция [4]. В результате перемещения и-РНК из ядра в цитоплазму на свободных и фиксированных (на канальцах эндоплазматической сети) рибосомах синтезируются различные регуляторные белки.

Механизмы иммунодепрессивного эффекта глюкокортикостероидных гормонов опосредованы с наличием специфических рецепторов на лимфоидных клетках, зернистых и незернистых лейкоцитах, лаброцитах, фибробластах, эндотелиальных и других клетках.

Иммуносупрессия реализуется путем контроля за абсолютным количеством лимфоцитов и их субпопуляций. Так, стероидные гормоны обуславливают перераспределение лимфоцитов из свободной циркуляции в ткани, и прежде всего в костный мозг и селезенку, а также вызывают апоптоз созревающих или иммунокомпетентных Т- и В-лимфоцитов [5, 6]. Если ингибирующий эффект данных инкретов в отношении функциональных предназначений тимоцитов значителен, то в отношении В-лимфоцитов активность иммуносупрессии значительно ниже. В связи с этим эффект снижения уровня иммуноглобулинов в крови опосредуется через Т-клеточное звено. В то же время CD₄ + Т-лимфоциты (Т-хелперы) чувствительны к глюкокортикоидам в большей степени, чем CD₈ + Т-лимфоциты (Т-супрессоры).

Глюкокортикоиды подавляют процесс секреции цитокинов, играющих важную роль в иммунных реакциях. Снижение уровня ИЛ-2 – ключевого цитокина, необходимого для индукции последовательно развивающихся иммунных реакций, возникающих после взаимодействия Т-лимфоцита с антигенпрезентирующей клеткой (АПК), ингибирует ИЛ-2 – зависимое фосфорилирование протеинов, что приводит к подавлению пролиферации Т-клеток, а таким образом, и последующих иммунных реакций. Глюкокортикоиды ингибируют так же и ряд других цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, интерферона) – продуцентов активированных тимоцитов. Гипофункция Т-хелперов, Т-супрессоров, цитотоксических Т-лимфоцитов существенно снижает образование иммунных медиаторов: ИЛ-1, ИЛ-5, ИЛ-8, ФНО- α , ГМ-КСФ [7].

Глюкокортикоидные гормоны угнетают активность системы комплемента и образование фиксированных иммунных комплексов, снижают функциональную активность Fc- и C₃-рецепторов на поверхности макрофагов для иммуноглобулина G (IgG) и C₃-компонента системы комплемента [8].

Известно, что молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНСI) антигенов распознаются Т-клеточным рецептором (ТКР). Затем информация передается ядерным факторам транскрипции посредством сигнальных механизмов Т-лимфоцитов. ТКР – комплекс белков (тирозинкиназ) не рецепторного типа, которые, как и фосфолипаза A₂, необходимы для трансдукции информации от рецептора к ядру. Глюкокортикостероиды ингибируют внутриклеточные трансдукционные функции тирозинкиназ и других факторов, ответственных за антигенную стимуляцию [9].

Иммунодепрессивные эффекты глюкокортикостероидных гормонов нижеследующие:

- лимфопения в периферической крови;
- усиление апоптоза незрелых или активированных Т- и В-лимфоцитов;
- подавление пролиферации Т-клеток;
- снижение функции Т-хелперов, Т-супрессоров, цитотоксических Т-лимфоцитов;
- ингибция активности системы комплемента;
- торможение образования фиксированных иммунных комплексов;

- угнетение мононуклеаров;
- снижение уровня иммуноглобулинов.

Учитывая актуальность проблемы возрастной и акцидентальной инволюции лимфоидной ткани, знание молекулярных механизмов действия глюкокортикостероидных гормонов имеет не только глубокое теоретическое значение, но и чрезвычайно важно для прикладной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов, А.А. Элиминационный эффект глюкокортикоидов / А.А. Крылов, З.М. Парижский // *Международ. мед. обзоры.* – 1994. – Т. 2. – № 1. – С. 11 – 14.
2. Auphan, N. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kB activity through induction of I kappa B synthesis / N. Auphan, J. Di Donato, C. Rosette // *Science.* – 1995. – Vol. 270. – P. 286 – 290.
3. Fuller, P.G. The steroid receptor superfamily: mechanisms of diversity / P.G. Fuller // *FASEB.* – 1991. – Vol. 5. – P. 3092 – 3099.
4. Evans, R.M. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily / R.M. Evans // *Science.* – 1988. – Vol. 240. – P. 889 – 895.
5. Oshima, H. Higher levels of control: modulation of steroid hormoneregulated gene transcription / H. Oshima, D. Szapary, S. Simons // *Mol. Endocrinol.* – 1992. – Vol. 6. – P. 955 – 1102.
6. Oshima, H. Mechanisms of the molecular action of glucocorticoids / H. Oshima // *Jap. J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 7. – P. 1 – 11.
7. Kunicka, J. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of production of multiple lymphokines by in vivo administration of dexamethasone / J. Kunicka, M. Talle, G. Denhardt // *Cell. Immunol.* – 1993. – Vol. 149. – P. 39 – 49.
8. Chrous, G.P. The hypothalamic pituitary adrenal axis and immune mediated inflammation / G.P. Chrous // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1351 – 1362.
9. Desbarats, J. Levels of p56^{lck} and p59^{fyn} are reduced by glucocorticoid dependent mechanism in graft versus-postreaction induced T cell energy / J. Desbarats, K. You-Ten, W. Lapp // *Cell. Immunol.* – 1995. – Vol. 163. – P. 10 – 18.