МЕХАНИЗМЫ ПРОГРАММИРУЕМОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Парахонский А.П., Егорова С.В., Цыганок С.С.

Кубанский медицинский университет,
Краснодар, Россия

Бронхиальная астма (БА) представляет собой одну из наиболее актуальных медицинских проблем. Её течение сопровождается прогрессирующим воспалением, ключевой характеристикой которого является обратимая обструкция и неспецифическая гиперреактивность дыхательных путей. Ведущая роль в патогенезе заболевания принадлежит хроническому воспалению, в основе которого лежит персистенция лейкоцитов в тканях бронхов. Наличие в органах-мишенях длительно существующих клеток регуляторного и эффекторного звеньев иммунитета может быть обусловлено не только их повышенной миграцией в ткани, но и замедлением элиминации клеток вследствие нарушения процессов программируемой клеточной гибели (ПКГ). Цель работы – определение роли и изучение механизмов ПКГ периферической крови у больных БА. Использованы современные иммунологические и молекулярно-биологические методы исследования. Оценен уровень гибели лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов в зависимости от клинических особенностей и активности воспаления. Развитие БА сопряжено с нарушением реализации ПКГ иммунокомпетентных клеток (ИКК) периферической крови, что проявляется снижением апоптоза и увеличением некроза лейкоцитов. Некротическая гибель сопровождается выделением провоспалительных медиаторов, обладающих цитотоксическим и гистохимическим действием; увеличением пролиферации и миграции в очаг воспаления новых клеток-эффекторов. Установлено, что угнетение механизмов ПКГ лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов при БА реализуется через увеличение экспрессии мРНК антиапоптических эффекторов, ингибирующих апоптоз по рецепторному и митохондриальному путям. Изменение баланса между про- и антиапоптическими эффекторами в ИКК крови при БА ассоциировано со снижением экспрессии гена и ДНК-связывающей активности транскрипционного фактора p53 и стимуляцией активности транскрипционного фактора NF-kB. Снижение апоптоза и степень увеличения некроза при БА зависят от тяжести заболевания, и ассоциированы с уровнем экспрессии мРНК ИЛ-5. Основным продуцентом ИЛ-5 являются лимфоциты, а ведущая роль в формировании бронхиального воспаления принадлежит IgE-механизму. Показано, что действие индукторов апоптоза in vitro (специфического – дексаметазон и неспецифического – перекись водорода) приводит к снижению уровня некротической гибели иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных БА. Выявлены особенности механизмов реализации ПКГ при БА в зависимости от типа ИКК. Таким образом, ПКГ играет ключевую роль в ограничении повреждения ткани, а хронический воспалительный процесс является результатом дефекта этих механизмов. Апоптоз является одним из важных ген-регулируемых процессов и тесно связан с сигнал-проводящими системами, имеющими патогенетическое значение при БА. В клетках запускается несколько путей их гибели, в процессе развития они могут переключаться. Влияние индукторов на различные пути реализации ПКГ зависит от типа клеток. В эозинофилах индукторы апоптоза приводят к увеличению уровня апоптической гибели, в лимфоцитах – к развитию и апоптоза, и параптоза, в нейтрофилах – к преобладанию парапоптического типа гибели клеток. Полученные данные могут послужить основой для создания новых, высоко эффективных методов терапии, прогнозирования эффективности лечения сложно-контролируемых и резистентных форм БА.