

И.Ю. Головач, д.м.н., профессор, клиника больницы «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

Таргетный подход в лечении остеоартроза

Около 20 лет назад группа ученых под руководством будущего Нобелевского лауреата Дэвида Балтимора обнаружила в мышечных В-лимфоцитах регулятор гена легкой κ -цепи иммуноглобулинов, который получил название транскрипционного ядерного фактора κ B (NF- κ B). Вскоре оказалось, что NF- κ B присутствует во всех клетках взрослого организма, занимая центральные позиции в регуляции более 100 (по другим данным, более 300) генов, ответственных за индуктивный гомеостаз [4]. NF- κ B посвящено огромное число публикаций, связанных с молекулярными механизмами активации, участием в реакциях неспецифического и специфического иммунитета, регуляцией апоптоза и онкогенной трансформации клеток, поиском препаратов, контролируемых NF- κ B-зависимых функций [29, 37].

NF- κ B представляет собой семейство цитоплазматических белков, которые находятся под негативным контролем, но при стимуляции переходят в свободное состояние, перемещаясь в ядро, где проявляют активность, связываясь с промоторными участками многих генов. NF- κ B является одним из главных транскрипционных факторов, отвечающих за адаптивные реакции клеток. Активацию NF- κ B вызывают физические и химические факторы (радиация, ультрафиолетовый свет, повышенное давление, окислительный стресс, присутствие фтороловых эфиров и др.), инфекционные агенты (бактерии, вирусы, паразиты и их продукты), сигнальные молекулы (гормоны, цитокины, ростовые факторы, цАМФ и др.). NF- κ B влияет на различные гены, задействованные в иммунном, острофазовом и воспалительном ответах. Сюда относятся гены интерлейкина (ИЛ)-1 β , TNF α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-8 и других хемокинов, индуцибельных ферментов (iNOS, ЦОГ-2), молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), главного комплекса гистосовместимости (MHC-I, MHC-II), белков комплемента (B, C3, C4), факторов, контролируемых клеточный цикл (p53, циклин D1 и др.), ингибиторов и активаторов апоптоза (с-IAP1, с-IAP2, FasL, Bcl-2, TRAF-1, TRAF-2 и др.). Активация NF- κ B обычно подавляет апоптоз, но может и усиливать его, например, при обработке клеток перекисью водорода. В этом проявляется сложность строения NF- κ B, позволяющая неодинаково реагировать на разные стимулы.

NF- κ B представлен пятью белками – p50/105 (NF- κ B1), p52/100 (NF- κ B2)1, p65 (RelA), c-Rel и RelB. Их NH₂-конец имеет Rel-гомологичный домен (он состоит из 300 аминокислот), который обеспечивает внутриядерный транспорт NF- κ B, его взаимодействие с ДНК, ингибиторами и образование димерных молекул. Несмотря на множество форм, классическим типом NF- κ B является гетеродимер p50-p65. Он содержится в большинстве клеток и имеет практически все участки, необходимые для связывания с индуцибельными генами.

Димеры NF- κ B находятся в цитоплазме покоящейся клетки в неактивной форме, будучи связанными с одним из шести ингибирующих белков – I κ B (I κ B α , I κ B β и др.). Фосфорилирование I κ B так называемым IKK (I κ B kinase)-комплексом в ответ на различные стимулы приводит к их протеолитическому расщеплению, что активирует NF- κ B, который перемещается в ядро клетки, где связывается с промоторным участком специфического гена и запускает процесс транскрипции. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 β и TNF α , продуцируемые макрофагами и другими клетками, влияют на клетки-мишени (лейкоциты, эндотелий сосудов, гладкомышечные клетки, кардиомиоциты, фибробласты), активируя NF- κ B. По механизму положительной обратной связи в результате активации NF- κ B в плазме крови повышается уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и TNF α . Продукция ИЛ-6, индуцируемая при активации NF- κ B, приводит к возникновению системных признаков воспаления. Схема классической активации NF- κ B представлена на рисунке 1.

Несмотря на то что NF- κ B играет важную положительную роль в нормальном функционировании клетки, нарушение регуляции NF- κ B оказывается вовлеченным в патогенез целого ряда заболеваний, прежде всего воспалительных и ревматических болезней: ревматоидный артрит, остеоартроз (ОА), атеросклероз, воспалительные заболевания кишечника, астма, хронические воспалительные демиелинизирующие полирадикулоневриты, Helicobacter pylori-ассоциированные гастриты, диабет 2 типа, рак, иммунодефицитные состояния, хакезия, нарушения функции щитовидной железы, болезнь Альцгеймера и др.

Белки p50 и p65 NF- κ B в избытке выявляются в синовиальной ткани при ревматоидном артрите, а также в меньшем количестве – при ОА. Исследования синовиальной ткани пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритами показывают, что число клеток, экспрессирующих NF- κ B1 на границе хрящ-паннус, оказывается значительно выше, чем в других областях.

NF- κ B как главный переключатель является основным фактором, регулирующим физиологические функции и воспалительный ответ. Различные молекулы, взаимодействуя с NF- κ B, способствуют индукции или торможению воспалительного процесса. И это положение в полной мере можно отнести к ОА. Преимущества и недостатки активации NF- κ B схематически представлены на рисунке 2.

Безусловно, развитие ОА является воспалительным процессом, о чем свидетельствуют гиперплазия синовиального выстилающего слоя, усиление ангиогенеза, увеличение

экспрессии провоспалительных цитокинов, С-реактивного протеина и др. Выраженность синовита коррелирует с прогрессированием ОА. Ключевым фактором в регуляции воспалительного процесса является NF- κ B. С этих позиций наиболее принципиальной задачей терапии ОА является препятствование активации синтеза провоспалительных и деструктивных медиаторов, опосредованной белками ядерного фактора транскрипции NF- κ B.

Сигнальный путь NF- κ B является посредником критических событий в воспалительном ответе хондроцитов, что приводит к прогрессирующему повреждению экстрацеллюлярного матрикса и хрящевой деструкции. Так, экспериментальные исследования J.A. Roman-Blas и S.A. Jimenez (2006) продемонстрировали мощную активацию NF- κ B в суставных хондроцитах после стимуляции культуры провоспалительными цитокинами ИЛ-1 β и фактором некроза опухоли α (TNF α), которые играют важную роль в катаболизме суставного хряща. Кроме того, исследования показали, что стимуляция как ИЛ-1 β , так и TNF α вызывает синергетическое потенцирование активации NF- κ B в хондроцитах.

Влияние NF- κ B на функции суставных хондроцитов изучено в многочисленных исследованиях. Так, в прехондроцитах и хондроцитах крыс NF- κ B и путь MKK1/2/ERK1/2 выступают посредниками в ингибировании синтеза коллагена II типа и связаны с экспрессией гена TNF α . Исследования, проведенные на культуре человеческих хондроцитов остеоартрозного хряща и клетках хондросаркомы, продемонстрировали, что NF- κ B, так же, как и М-Р киназа, являются медиаторами экспрессии металлопротеиназы (ММП)-1, ММП-3, ММП-13, индуцированных ИЛ-1 β и TNF α . Эти результаты были достигнуты с использованием различных специфических ингибиторов NF- κ B и МАРК сигнальных путей, при этом предполагалось, что дальнейшее ингибирование ИЛ-1 β и TNF α может быть потенциальной терапевтической стратегией, направленной на предупреждение разрушения суставного хряща ММП.

Было также показано, что NF- κ B является посредником повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов, ростозависимого онкогена- α (GRO- α), GRO- β , GRO- γ и ММП-13 в культуре человеческих хондроцитов. Кроме того, продукция NF- κ B повышается в культуре ИЛ-1 β -стимулированных донорских человеческих хондроцитов. Наконец, исследования, выполненные на культуре бычьих хондроцитов, культивированных в гипо- и нормоксических условиях, показали более высокую концентрацию NF- κ B и более высокую скорость связывания с ДНК у хондроцитов в условиях гипоксии.

Хорошо известно, что сигнальный путь NF- κ B зависит от механических стимулов для транскрипционного регулирования провоспалительных генов, принимающих участие в катаболических процессах в хондроцитах. Механическое напряжение низкой интенсивности предотвращает ядерную транслокацию NF- κ B, приводя к сдерживанию провоспалительной экспрессии генов. В противовес этому механические напряжения высокой интенсивности вызывают эту транслокацию, способствуя активации провоспалительных генов. Исследования,

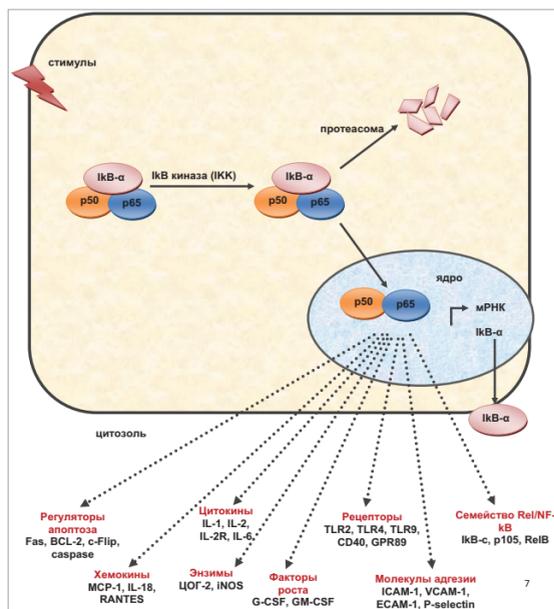


Рис. 1. Классический путь активации NF- κ B



И.Ю. Головач

выполненные на изолированных хондроцитах кролика, доказали, что циклическое равноосевое напряжение низкой интенсивности вызывает ингибирование ИЛ-1 β -зависимой транслокации NF- κ B, тогда как высокое – быструю ядерную транслокацию NF- κ B подгруппы p65 и p50 и репродукцию действия ИЛ-1 β .

С другой стороны, учитывая провоспалительные эффекты NF- κ B, было высказано предположение о том, что NF- κ B может играть существенную роль в процессах апоптоза хондроцитов. При определенных условиях NF- κ B оказывает эффекты, способствующие выживанию клеток суставного хряща. Поэтому в хондроцитах человека NF- κ B частично опосредует антиапоптотический эффект ИЛ-1 β в отношении рецептора CD-95 (FAS/APO-1). Дальнейшие эксперименты раскрыли NF- κ B-зависимые протекторные механизмы против CD95-индуцированного апоптоза. Они включают активацию каспазы-3 через регуляцию цитозольной концентрации XIAP-156 (X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein – X-связанный белок, ингибирующий апоптоз). Сдерживание протеасомы и РНК синтеза NF- κ B приводит к чувствительности хондроцитов человека к NO-индуцированному апоптозу.

С другой стороны, описано участие NF- κ B в апоптозе суставных хондроцитов. Сигнальные пути, вовлеченные в этот процесс, являются достаточно сложными и окончательно не расшифрованными. Этот путь включает активацию p38 оксидом азота. Активизированный p38, в свою очередь, ингибирует киназу протеинкиназы С ζ . Сдерживание активности протеинкиназы С ζ приводит к активации NF- κ B, который впоследствии активирует каспаза-3-индуцированный апоптоз посредством активации p53.

Таким образом, NF- κ B играет важную роль в патогенезе ОА, приводя к повреждению суставных структур. Хрящевая и синовиальная ткань богата как NF- κ B, так и IKK, который является ключевым ферментом в активации канонического NF- κ B сигнального пути.

Учитывая важную роль NF- κ B сигнального пути в деградации суставного хряща и прогрессировании ОА, были пересмотрены механизмы действия известных противоревматических препаратов относительно их гипотетического влияния на NF- κ B, а усилия фармакологов были направлены на создание новых эффективных препаратов, воздействующих на эту молекулу.

Одними из наиболее известных ингибиторов NF- κ B являются глюкокортикоиды (ГК). Они индуцируют экспрессию I κ B, повышая цитозольную концентрацию NF- κ B. ГК также способны инактивировать NF- κ B-ДНК-связывающую активность путем прямого взаимодействия между глюкокортикоидными рецепторами и участками связывания NF- κ B в различных генах-промоторах. Активированный глюкокортикоидный рецептор также может взаимодействовать с NF- κ B путем прямого связывания по типу белок-белок, предотвращая активацию NF- κ B в некоторых клетках. Наконец, между рецепторами ГК и NF- κ B возможны и конкурентные отношения вследствие ограниченного количества коактиваторов CREB-связывающего белка (cAMP

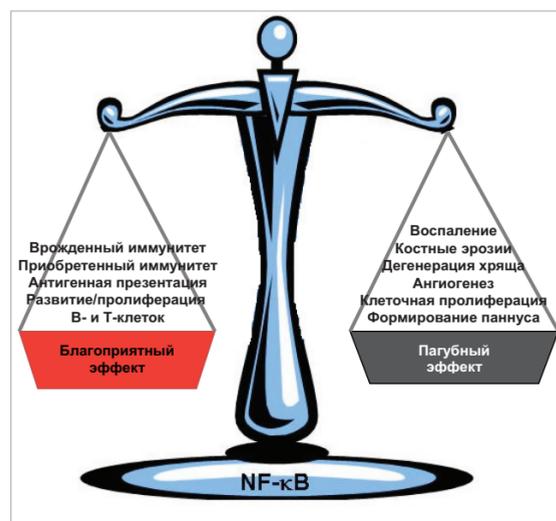


Рис. 2. Позитивная и негативная роль NF- κ B в патогенезе заболеваний суставов

response element-binding protein – транскрипційний фактор) і стероїдних рецепторів коактиватора-1. Однак використання ГК при ОА обмежено тільки случаями активного синовіта.

Еще одной известной группой лекарственных средств, влияющих на активность NF-κB, являются нестероидные противовоспалительные препараты, такие как аспирин, салицилаты, ибупрофен, сулиндак и др. Они способны тормозить ИКК, предотвращая фосфорилирование IκB и, как следствие, блокируя путь активации NF-κB. Сульфасалазин также угнетает фосфорилирование IκB, с чем частично связаны его противовоспалительные свойства. Такие иммуносупрессоры, как циклоспорин А и такролимус, также подавляют сигнальный путь NF-κB. Как ингибиторы NF-κB описаны витамины С и Е, куркумин, флавоноиды, талидомид, лактактин, лефлуноид, диацереин и другие препараты.

В последнее время активно развиваются новые терапевтические методики, направленные на ингибирование ключевых элементов NF-κB сигнального пути, что дает основания с оптимизмом оценивать успешность разработки эффективных стратегий лечения ОА. В этом смысле особый интерес представляют современные хондропротекторные препараты, в частности хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС), обладающие прямым воздействием на NF-κB.

ХС – структурный модулятор, который не только синтезируется организмом, но и интегрирует в структуры хрящевой ткани после введения, стимулируя ее синтез и ингибируя деструкцию. Его своевременное назначение и регулярное применение обеспечивают торможение, стабилизацию и профилактику развития деструктивных процессов в суставе. Биологическая активность ХС была подтверждена в отношении воздействия на NF-κB, уменьшения экспрессии ИЛ-1β хондроцитами и синовиоцитами, а также снижения концентрации С-реактивного белка, ингибирования экспрессии циклооксигеназы-2. Фармакопротеомные исследования позволили выявить, что в культуре кроличьих хондроцитов ХС ограничивает перемещение ядерного фактора транскрипции NF-κB в ядро, снижает фосфорилирование экстрацеллюлярной сигнальной регуляторной киназы (ERK1/2) и митогенактивированной протеинкиназы (p38MAPK) в ответ на стимуляцию ИЛ-1β.

При наличии фоновой патологии ХС оказывает системное положительное действие, поскольку он способен снижать активацию NF-κB не только в хрящевой ткани. Так, было продемонстрировано, что ХС снижает активность NF-κB в гепатоцитах при гепатите. Известно также, что прогрессирование атеросклеротического процесса опосредуется через сигнальный путь NF-κB, что объясняет замедление прогрессирования атеросклероза под влиянием ХС.

Особый клинический интерес представляют экспериментальные данные относительно ингибирования NF-κB (метод флуоресценции) в гепатоцитах при использовании ХС. В связи с этим были высказаны предположения о том, что ХС может применяться и при других заболеваниях, поскольку:

- в хряще некоторые эффекты ХС могут быть связаны с ингибированием фактора ядерной транслокации NF-κB;
- в синовиальной мембране подавление отека и экфузии ХС может быть связано с ингибированием ядерной транслокации NF-κB;
- in vivo ХС предупреждает ядерную транслокацию NF-κB в гепатоцитах;
- эти исследования подтверждают гипотезу о том, что ХС может редуцировать активацию NF-κB и в других тканях.

Среди заболеваний человека, которые связаны с активацией NF-κB, наибольшее внимание привлекают болезнь Альцгеймера, атеросклероз, болезнь Паркинсона и кожный псориаз. В прошлом году были опубликованы данные об эффектах ХС в эксперименте на кроликах, имеющих артрит и нарастание сосудистой патологии вследствие атеросклероза: ХС снижал маркеры системного воспаления (ИЛ-6 и С-реактивный белок), привел к отчетливому улучшению проявлений атеросклероза при рестенозе бедренной артерии и уменьшал выраженность атеросклероза в аорте. Поэтому данные, подтверждающие способность ХС оказывать дополнительное положительное влияние на течение иных, кроме ОА, хронических заболеваний, представляют особый интерес для клиницистов.

ГС является компонентом суставного хряща. In vitro показано, что данное вещество,

добавленное к культуре хондроцитов, стимулирует синтез протеогликанов. ГС является субстратом синтеза протеогликанов хондроцитами, участвует в синтезе глюконовой кислоты (вещества, обеспечивающего вязкость внутрисуставной жидкости), а также подавляет активность металлопротеиназ (коллагеназы, фосфолипазы). Известно, что именно глюкозамин предотвращает распад IκB, ограничивает перемещение NF-κB в ядро и снижает выработку провоспалительных факторов в ответ на соответствующие стимулы, такие как ИЛ-1β.

ХС и ГС также уменьшают резорбцию субхондральной кости. Первый повышает активность остеопротегерина, который блокирует дифференцировку остеокластов и снижает экспрессию генов RANKL (лиганд рецептора активатора NF-κB), а второй оказывает влияние на резорбцию кости через RANKL-независимый механизм.

Достижения в изучении патогенеза ОА дают надежду на обнаружение мишеней для новых лекарственных средств, которые будут способны значительно замедлить прогрессирование болезни. Одним из таких достижений можно считать выявление того факта, что ОА может протекать как с выраженным воспалительным компонентом, зависимым от ИЛ-1 и активации фактора транскрипции NF-κB, так и без воспаления и активации соответствующих факторов

транскрипции. В первом случае могут быть достаточно эффективными средства, блокирующие NF-κB, такие как ХС и ГС.

Подводя итог, необходимо заключить, что NF-κB семейства транскрипционных факторов играет важную роль в воспалительных процессах различной этиологии, характерных для ревматических заболеваний и ведущих к деструкции костей и суставов. Таким образом, ингибирование NF-κB является важной терапевтической мишенью, что может иметь потенциальную ценность при ревматических болезнях. НПВП, глюкокортикоиды, некоторые базисные противовоспалительные препараты, нитрицевтики и другие способны влиять на активность NF-κB. Ключевыми элементами NF-κB-пути являются ИКК, протеосомы p65 и p50, поэтому воздействие на них является частью новой таргетной терапии и новым подходом в блокировании NF-κB. Таким образом, NF-κB выглядит очень привлекательной мишенью в лечении остеоартроза и ревматоидного артрита. Дальнейшие исследования будут способствовать пониманию истинного значения NF-κB-торможения и обеспечат в будущем основу для разработки эффективной терапии различных заболеваний суставов.

Список литературы находится в редакции.



ТЕРАФЛЕКС

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ





**2-й КРОК
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ
І ПРОФІЛАКТИКА ЗАГОСТРЕНЬ
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс по 3 капсули на добу

**1-й КРОК
ВПРОДОВЖ
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі

**ПОСІЛЕНИЙ
ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИЙ
ЕФЕКТ**

**ПЕРШІ КОМБІНОВАНІ
ХОНДРОПРОТЕКТОРИ
З ДОВЕДЕНО ЕФЕКТИВНИМ
СКЛАДОМ^{1,2} ДЛЯ ПОСЛІДОВОГО
ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ**

1. Clegg D., Reda D.J., Harris C.L., et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med. 2006;Feb 23;354(8):795-808.
2. І.А. Зубанець, С.К. Шебеню. Фармакологічне дослідження анальгетичної активності Терафлексу та Терафлексу Адванс // Здоров'я України №2(11), листопад 2008. С.70-71
Терафлекс: РП МОЗ України № ІА/7749/01/01 видане згідно з рішенням про державну реєстрацію лікарського засобу, затвердженим наказом МОЗ України від 15.02.08
Терафлекс Адванс: РП МОЗ України № ІА/4142/01/01 видане згідно з рішенням про державну реєстрацію лікарського засобу, затвердженим наказом МОЗ України від 13.12.10
Реклама лікарського засобу. Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів, а також для поширення на сайтах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.

ТОВ «Байер»:
м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.
Тел.: 8 (044) 220-33-00, факс: 8 (044) 220-33-01
www.bayer.ua

