

Фармакогенетические и эпигенетические особенности синдрома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Ж.А.Миронова, Е.И.Всеволодская, В.И.Трофимов, А.С.Улитина, С.Н.Пчелина, М.В.Дубина, С.Д.Горбунков, А.Л.Акопов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Информация об авторах

Миронова Жанна Александровна — д. м. н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-98; e-mail: zhanmir@mail.ru

Всеволодская Елена Ивановна — заочный аспирант, врач-терапевт кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 420-87-04; e-mail: 1420-lena-8704@yandex.ru

Трофимов Василий Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

Улитина Анна Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-23; e-mail: row-an@yandex.ru

Пчелина Софья Николаевна — д. б. н., заведующая лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-23; e-mail: sopchelina@hotmail.com

Дубина Михаил Владимирович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-23; e-mail: m.dubina@spmu.rssi.ru

Горбунков Станислав Дмитриевич — к. м. н., старший научный сотрудник отдела торакальной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (911) 251-42-78; e-mail: sdgorbunkov@mail.ru

Акопов Андрей Леонидович — д. м. н., профессор, руководитель отдела торакальной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-26; e-mail: akopovand@mail.ru

Резюме

Изучение сочетания бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — синдрома перекреста (СП) — на сегодняшний день актуально в связи с имеющимися трудностями диагностики и лечения данного состояния. Большой интерес представляет возможность прогнозирования эффективности терапии у больных с СП. Актуальным и перспективным является изучение фармакогенетических и эпигенетических маркеров у пациентов указанной категории. **Целью** данного исследования явилась оценка относительной экспрессии HDAC2, P13K-δ и изоформ глюкокортикостероидных (ГКС)-рецепторов (ГР) — ГР-α и ГР-β — для создания маркерного профиля стероидочувствительности у больных с СП. **Материалы и методы.** Обследованы лица ($n = 31$) с установленным сочетанием БА и ХОБЛ (СП) в фазу обострения, курящие или с профессиональными вредностями в анамнезе, получавшие лечение внутривенными ГКС. Контрольную группу составили некурящие лица ($n = 32$) без хронических заболеваний дыхательной системы в анамнезе и отягощенного аллергического анамнеза. Уровни мРНК HDAC2, P13K-δ и изоформ ГР-α и ГР-β в крови определялись методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** Выявлено, что снижение экспрессии HDAC2 и ГР-α, а также повышение экспрессии P13K-δ и ГР-β может привести к снижению стероидочувствительности и более тяжелому течению СП. **Заключение.** При изучении фармакогенетических и эпигенетических механизмов стероидочувствительности у больных с СП возможно не только уточнение прогноза эффективности терапии ГКС, но и осуществление персонализированного подхода при назначении прецизионной (таргетной) терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром перекреста, фармакогенетика, эпигенетика.

Для цитирования: Миронова Ж.А., Всеволодская Е.И., Трофимов В.И., Улитина А.С., Пчелина С.Н., Дубина М.В., Горбунков С.Д., Акопов А.Л. Фармакогенетические и эпигенетические особенности синдрома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 7–11. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-7-11

Pharmacogenetic and epigenetic features of asthma-COPD overlap syndrome

Zhanna A. Mironova, Elena I. Vsevolodskaya, Vasilii I. Trofimov, Anna S. Ulitina, Sof'ya N. Pchelina, Mikhail V. Dubina, Stanislav D. Gorbunkov, Andrey L. Akopov

Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

Author information

Zhanna A. Mironova, Doctor of Medicine, Professor, M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-98; e-mail: zhanmir@mail.ru

Elena I. Vsevolodskaya, Postgraduate student, a therapist, M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 420-87-04; e-mail: 1420-lena-8704@yandex.ru

Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

Anna S. Ulitina, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Division of Molecular and Nanobiological Technology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-23; e-mail: row-an@yandex.ru

Sof'ya N. Pchelina, Doctor of Biology, Head of Laboratory of Medical Genetics, Division of Molecular and Nanobiological Technology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-23; e-mail: sopchelina@hotmail.com

Mikhail V. Dubina, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of Division of Molecular and Nanobiological Technology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-23; e-mail: m.dubina@spmu.rssi.ru

Stanislav D. Gorbunkov, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Division of Thoracic Surgery, Research Institute of Surgery and Urgent Medicine, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (911) 251-42-78; e-mail: sdgorbunkov@mail.ru

Andrey L. Akopov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Thoracic Surgery, Research Institute of Surgery and Urgent Medicine, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-26; e-mail: akopovand@mail.ru

Abstract

Recently, investigation of asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) is an actual topic due to difficulties in diagnosis and treatment. **The aim** of our study was to investigate HDAC2, PI3K- δ , GR- α , and GR- β relative expressions in order to found markers of steroid sensitivity in ACOS patients. **Methods.** We examined 31 ACOS patients and 32 control patients. Blood levels of HDAC2, PI3K- δ , GR- α , and GR- β mRNAs were measured by the real-time polymerase chain reaction. **Results.** Reduced expressions of HDAC2 and GR- α , as well as increased expressions of PI3K- δ and GR- β could result in lower steroid sensitivity and more severe ACOS course. **Conclusion.** Investigation of pharmacogenetic and epigenetic mechanisms of steroid sensitivity in patients with ACOS could predict the efficacy of steroids and personalize the choice of the targeted treatment.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, overlap syndrome, pharmacogenetics, epigenetics.

For citation: Mironova Zh.A., Vsevolodskaya E.I., Trofimov V.I., Ulitina A.S., Pchelina C.N., Dubina M.V., Gorbunkov S.D., Akopov A.L. Pharmacogenetic and epigenetic features of asthma-COPD overlap syndrome. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 7–11 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-7-11

Несмотря на прогресс в понимании механизмов развития бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и успехи фармакотерапии, проблема терапевтической резистентности, включая стероидорезистентность, является одной из важных на пути достижения контроля над заболеваниями, включая сочетание БА и ХОБЛ – синдром перекреста (СП). Благодаря противовоспалительному эффекту глюкокортикостероидов (ГКС) использование их в качестве базисной терапии общепризнано. По данным литературы, у 15–25 % больных БА возможно сочетание БА и ХОБЛ, однако ответ на терапию ГКС у этой категории пациентов неоднозначен и малоизучен [1]. Характер воспаления в дыхательных путях в значительной степени определяется чувствительностью к терапии ГКС – при нейтрофильном воспалении чувствительность к ГКС ниже, чем при эозинофильном.

Противовоспалительный эффект ГКС осуществляется через ГКС-рецептор (ГР). В результате альтернативного сплайсинга матричной РНК (мРНК) гена ГР (*NR3C1*), наряду с изоформой ГР- α (опосредующей основные эффекты ГКС) формируется изоформа ГР- β , которая является естественным ингибитором ГР- α . При развитии воспаления в клетке повышается экспрессия ГР- β , что приводит к подавлению активности ГР- α , развитию стероидорезистентности и в итоге – к снижению противовоспалительного эффекта ГКС [2, 3].

Актуальным и перспективным является изучение эпигенетического регулирования – влияния внешней среды на экспрессию генов, не изменяющего структуру ДНК, однако способного устойчиво передаваться в ряду поколений. Основными молекуляр-

ными механизмами эпигенетического регулирования на уровне генома является метилирование ДНК, на уровне протеома – модификация гистонов, а на уровне транскриптома – регуляция с помощью РНК, в т. ч. микроРНК. Одним из основных механизмов противовоспалительной активности ГКС является гиперэкспрессия деацетилазы-2 гистонов (HDAC2). Этот фермент участвует в деацетилировании гистоновых белков, что усиливает конденсацию ДНК провоспалительных генов и блокирует их транскрипцию, являясь одним из механизмов эпигенетического регулирования. Изоформа ГР- β , подавляя активность HDAC2, может усиливать транскрипцию провоспалительных генов [4].

При ХОБЛ и БА тяжелого течения окислительный и нитратный стресс, возникающий в результате воздействия внешних факторов, таких как воздушные irritants и курение, через формирование пероксинитритов приводит к снижению деацетилирования гистонов и развитию стероидорезистентности [5]. Этот процесс является одним из молекулярных механизмов эпигенетического регулирования на уровне протеома. Кроме того, окислительный стресс активирует фосфоинозитид-3-киназу- δ (PI3K- δ), которая фосфорилирует Akt-киназу (протеинкиназа-В), что приводит к инактивации HDAC2. PI3K- δ регулирует экспрессию матричной металлопротеиназы-9, участвующей в патогенезе ХОБЛ, индуцирует трансформирующий фактор роста, ассоциированный с экспрессией провоспалительных цитокинов и сократительного белка гладкомышечных клеток дыхательных путей, что может усилить гиперреактивность бронхов. Семейство PI3K, в зависимости от изоформ и их функций, разделено на 3 класса [6].

Изоформа PI3K- δ участвует в индукции активных форм кислорода, которые являются основными медиаторами при развитии окислительного стресса.

Таким образом, окислительный стресс может быть важным фактором эпигенетического регулирования, опосредующим развитие тяжелого течения ХОБЛ, БА с признаками стероидорезистентности, особенно у курильщиков и, возможно, у пациентов с СП.

На кафедре терапии госпитальной с курсом алергологии и иммунологии им. академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проводится изучение стероидочувствительности у пациентов с СП БА и ХОБЛ.

Целью данного исследования явилась оценка ассоциации уровня экспрессии GR- α , GR- β , PI3K- δ , HDAC2 в периферической крови с развитием СП, а также стероидорезистентности для создания маркерного профиля эффективности терапии ГКС у лиц с СП БА и ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование были включены жители Северо-Западного региона России в возрасте старше 40 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на исследование, европеоиды, не связанные узлами родства, без онкологической патологии. Обследованы лица ($n = 31$) с установленным сочетанием БА и ХОБЛ (СП) в фазу обострения, курящие или с профессиональными вредностями в анамнезе, получавшие лечение внутривенными ГКС. Контрольную группу составили некурящие лица ($n = 32$) без хронических заболеваний дыхательной системы в анамнезе, отягощенного аллергического анамнеза. Всем больным выполнено комплексное лабораторное и инструментальное обследование, включающее общеклинические методы, цитологическое исследование мокроты, спирометрию, эхокардиографию. В рамках молекулярно-генетического анализа для оценки относительной нормализованной экспрессии GR- α , GR- β , HDAC2 и PIK3CD у всех участников исследования проведены выделение общей РНК из крови, обратная транскрипция, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени по технологии *TaqMan*; в качестве референсных генов использованы *GNB2L1* и *GAPDH*. Для молекулярно-генетического исследования и статистической обработки результатов применялись компьютерные программы *Primer3*, *Multiple Primer Analyzer*, *CFX Manager 3.1* и *SPSS 22.0*.

Результаты и обсуждение

В результате исследования у пациентов с СП выявлена более низкая экспрессия HDAC2 ($1,17 \pm 0,34$) по сравнению с группой контроля ($1,43 \pm 0,43$;

$p = 0,008$), что, вероятно, связано с воспалением дыхательных путей и, как следствие, с меньшей стероидочувствительностью у лиц с СП. При этом снижение экспрессии как HDAC2 ($r = -0,405$; $p = 0,024$), так и GR- α ($r = -0,440$; $p = 0,013$) коррелировало с увеличением числа обострений СП, что свидетельствует о снижении протективного влияния данных молекул. При СП увеличение числа обострений коррелировало с большими дозой внутривенных ГКС ($r = 0,409$; $p = 0,003$) и длительностью их введения ($r = 0,745$; $p = 0,008$). Таким образом, пациенты с частыми обострениями СП оказались менее стероидочувствительными по сравнению с больными с редкими обострениями данного заболевания. Увеличение соотношения экспрессии изоформ GR α / β коррелировало с увеличением эозинофилов в крови ($r = 0,367$; $p = 0,042$). У лиц с СП при нейтрофильном воспалении в мокроте ($> 40\%$) отмечена тенденция к увеличению уровня экспрессии GR- β по сравнению с пациентами с меньшим количеством нейтрофилов ($0,026 \pm 0,200$ и $-0,120 \pm 0,170$ соответственно; $p = 0,056$). Большой уровень экспрессии GR- β отмечен у больных с профессиональными вредностями в анамнезе ($1,19 \pm 0,65$ и $0,78 \pm 0,36$ соответственно; $p = 0,030$), а также у лиц с осложнением в виде легочной гипертензии ($1,26 \pm 0,58$ и $0,71 \pm 0,22$ соответственно; $p = 0,038$). Полученные данные указывают на то, что увеличение экспрессии GR- β ассоциировано с воздействием неблагоприятных факторов (профессиональных вредностей) и способствует более тяжелому течению заболевания с развитием осложнений. У обследованных наблюдались положительная корреляция между уровнями экспрессии GR- α и GR- β ($r = 0,536$; $p = 0,002$), а также увеличение экспрессии GR- α ($r = 0,704$; $p = 0,0001$) и GR- β ($r = 0,523$; $p = 0,003$), что ассоциировалось с увеличением экспрессии HDAC2. Эти результаты свидетельствуют о протективном действии HDAC2 и изоформы GR- α .

При СП под воздействием окислительного стресса и активации провоспалительных транскрипционных факторов экспрессия HDAC2 снижается за счет активации PI3K- δ . У пациентов с СП на фоне активного воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ≥ 15 мм / ч) отмечалась более высокая экспрессия PI3K- δ ($3,078 \pm 1,780$) по сравнению с лицами, у которых показатель СОЭ был в норме ($1,846 \pm 1,050$) ($p = 0,022$). Кроме того, увеличение экспрессии PI3K- δ коррелировало с лейкоцитозом в крови ($r = 0,370$; $p = 0,04$), уровень которого, в свою очередь, коррелировал с концентрацией нейтрофилов ($r = 0,964$; $p = 0,0001$). Следует отметить, что 16 (52 %) больных с СП получали антибактериальную терапию во время госпитализации. Также наблюдалась положительная корреляция экспрессии PI3K- δ с уровнем эозинофилов в мокроте ($r = 0,383$; $p = 0,049$). Увеличение эозинофильного воспаления в мокроте коррелировало с большей тяжестью бронхообструкции, характеризующейся снижением показателя индекса Тиффно ($r = -0,396$; $p = 0,050$). Снижение показателя индекса Тиффно ($r = -0,371$;

$p = 0,047$) коррелировало с дозой ингаляционных ГКС (иГКС), что, вероятно, связано со снижением стероидочувствительности.

В результате данного исследования обнаружено, что снижение экспрессии HDAC2 и ГР- α , а также увеличение экспрессии PI3K- δ и ГР- β , связанное с активностью воспаления (нейтрофильного и эозинофильного), может рассматриваться в качестве не только фармакогенетических и эпигенетических маркеров для оценки степени тяжести СП и эффективности терапии ГКС, но и мишеней для таргетного воздействия в случае терапевтической резистентности.

В литературе имеются данные о роли экспрессии ГР- α , ГР- β , PI3K- δ , HDAC2 в развитии стероидорезистентности только при изолированных БА и ХОБЛ. По данным литературы, при увеличении ГР- β при нейтрофильном типе воспаления снижается эффективность ГКС [7]. По результатам некоторых исследований, в которых изучались терапевтические возможности ингибирования PI3K- δ , а также активирования HDAC2 для коррекции стероидорезистентности за счет снижения нейтрофильного воспаления бронхоальвеолярного лаважа у больных ХОБЛ [5, 6, 8], выдвинуто предположение, что в развитии стероидорезистентности при БА большее значение имеет снижение экспрессии ГР- α по сравнению с HDAC2 [9].

Существует потребность в усилении клинической эффективности ГКС и минимизации их побочных эффектов. В данном контексте при воздействии агонистов длительно действующих β_2 -адренорецепторов (ДДБА) может увеличиваться клиническая эффективность иГКС за счет усиления ядерной транслокации ГР, что может быть причиной некоторых преимуществ комбинированного применения ДДБА / иГКС перед монотерапией иГКС. Рассматривается вопрос об использовании у больных ХОБЛ тройной терапии (сочетание иГКС, ДДБА и холинолитических препаратов длительного действия) [10]. Возможно, пациенты с СП могут быть чувствительны к тройной терапии, что согласуется с данными *H. Magnussen et al.* Показано, что у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в результате тройной терапии значительно улучшалась функция внешнего дыхания и снижалась потребность в препаратах неотложной помощи [11]. Однако в случае терапевтической резистентности, включая сниженную стероидочувствительность, должен проводиться поиск других подходов для преодоления этого феномена.

При воздействии метилксантинов, в частности теофиллина, при концентрации его в плазме крови < 5 мг / л селективно восстанавливается активность HDAC2, снижается ацетилирование гистонов провоспалительных генов и уменьшается активность провоспалительных транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор- κ B (NF- κ B) и т. п. Предполагается, что при воздействии теофиллина может нивелироваться резистентность к ГКС у пациентов с ХОБЛ, подавляя нейтрофильное воспаление в бронхоальвеолярном лаваже. При СП, особен-

но у курильщиков, данный эффект теофиллина более выражен, однако подтверждающих данную гипотезу клинических исследований недостаточно [12].

На сегодняшний день сохраняется необходимость поиска новых подходов для преодоления стероидорезистентности, в т. ч. при СП. При воздействии трициклического антидепрессанта нортриптилина, который ранее активно использовался для лечения никотиновой зависимости, по данным некоторых исследований, может нивелироваться стероидорезистентность, восстанавливая сниженный уровень активности HDAC2 и селективно ингибируя активность PI3K- δ . Особенно это актуально для пациентов, страдающих депрессией и никотиновой зависимостью [9]. По данным некоторых исследований, антибактериальные препараты из группы макролидов также могут селективно ингибировать активность PI3K- δ , снижая стероидорезистентность [5].

В настоящее время для борьбы со стероидорезистентностью при ХОБЛ разрабатываются препараты, основанные на ингибировании PI3K- δ , например вортманин [6]. Возможно, лечение нортриптилином, макролидами, активаторами HDAC2 и ингибиторами PI3K- δ в перспективе может рассматриваться в качестве таргетной терапии больных со стероидорезистентностью при тяжелом течении БА, ХОБЛ и СП.

Заключение

Таким образом, при изучении фармакогенетических и эпигенетических механизмов стероидочувствительности у больных СП возможно не только уточнение прогноза эффективности терапии ГКС, но и осуществление персонализированного подхода при назначении прецизионной (таргетной) терапии. Выявленные маркерные профили могут оптимизировать терапевтический подход к труднокурабельным больным. Это направление исследований окажет положительное влияние при разработке новых методов лечения, которые могут быть полезны при терапии многих хронических заболеваний.

Благодарности

Работа поддержана грантом молодых ученых Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2015 г.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Acknowledgements

The study was supported by fellowship grant of Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, 2015.

Conflict of interest

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература / References

1. Pleasants R.A., Ohar J.A., Croft J.B. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma: patient characteristics and health impairment. *COPD*. 2014; 11 (3): 256–266. DOI: 10.3109/15412555.2013.840571.

2. Xu Q., Leung D.Y., Kisich K.O. Serine-arginine-rich protein p30 directs alternative splicing of glucocorticoid receptor pre-mRNA to glucocorticoid receptor beta in neutrophils. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (29): 27112–27118. DOI: 10.1074/jbc.M300824200.
3. Li L.B., Leung D.Y., Hall C.F., Goleva E. Divergent expression and function of glucocorticoid receptor β in human monocytes and T-cells. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79 (4): 818–827. DOI: 10.1189/jlb.0805466.
4. Kelly A., Bowen H., Jee Y.K. et al. The glucocorticoid receptor beta isoform can mediate transcriptional repression by recruiting histone deacetylases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (1): 203–208. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.09.010.
5. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 636–645. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1564.
6. Ito K., Caramori G., Adcock I.M. Therapeutic potential of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors in inflammatory respiratory disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 321 (1): 1–8. DOI: 10.1124/jpet.106.111674.
7. Strickland I., Kisich K., Hauk P.J. et al. High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J. Exp. Med.* 2001; 193 (5): 585–593.
8. Mercado N., To Y., Ito K., Barnes P.J. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase δ . *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 337 (2): 465–470. DOI: 10.1124/jpet.110.175950.
9. Butler C.A., McQuaid S., Taggart C.C. et al. Glucocorticoid receptor β and histone deacetylase 1 and 2 expression in the airways of severe asthma. *Thorax.* 2012; 67 (5): 392–398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200760.
10. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (8): 741–750. DOI: 10.1164/rccm.200904-0492OC.
11. Magnussen H., Bugnas B., van Noord J. et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir. Med.* 2008; 102 (1): 50–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.08.003.
12. To Y., Ito K., Kizawa Y. et al. Targeting phosphoinositide-3-kinase- δ with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (7): 897–904. DOI: 10.1164/rccm.200906-0937OC.

Поступила 09.02.17
Received February 09, 2017