

И.С.Гущин

Обоснование многообразия противоаллергического действия обратных агонистов H_1 -рецепторов

ГНЦ "Институт иммунологии ФМБА России", Москва

I.S.Gushchin

A basis of multiple antiallergic effects of inverse H_1 -receptor agonists

В ранее опубликованных работах [1, 2] неоднократно обосновывалась уникальность H_1 -антигистаминных препаратов, связанная, по крайней мере, со следующими 2 обстоятельствами. Во-первых, гистамин является обязательным участником практически всех клинических проявлений аллергии. Поэтому антагонисты этого медиатора аллергии были, есть и останутся важнейшими и наиболее широко используемыми противоаллергическими фармакологическими средствами. Во-вторых, их фармакологическое действие выходит за привычные рамки известных антигистаминных свойств и представлено более широким спектром противоаллергической активности. На последнее в сравнительно давних исследованиях специально обращено внимание: в результате анализа дополнительных противоаллергических свойств антигистаминных препаратов [3, 4] было обосновано создание новых классов противоаллергических средств полифункционального действия, объединяющего в себе H_1 -антигистаминную активность и способность тормозить активацию клеток-мишеней аллергии и, соответственно, образование и секрецию проаллергических молекулярных посредников.

Позже, с появлением на фармацевтическом рынке антигистаминных препаратов нового (2-го) поколения, оказалось, что такие дополнительные противоаллергические свойства могут быть обнаружены у большинства этих новых соединений. Характер же самой дополнительной противоаллергической активности у разных антигистаминных средств нового поколения существенным образом может различаться и проявляется преимущественным действием на разные типы клеток-мишеней аллергии.

Вместе с тем новые сведения о типах гистаминовых рецепторов и новые теоретические толкования способа функционирования H_1 -рецепторов позволяют по-новому взглянуть на механизм участия гистамина и его рецепторов в аллергическом ответе и допустить, что, по крайней мере, для некоторого набора разных проаллергических функций может существовать один общий путь, опосредуемый H_1 -рецепторами.

В связи со сказанным рассмотрение этих новых данных и гипотез представляет очевидный интерес.

H_1 -рецепторы – члены суперсемейства рецепторов, сопряженных с G-белками

Гистамин – важнейший медиатор аллергических реакций немедленного типа, который первым был обнаружен среди других молекулярных посредников аллергии. Как медиатор гистамин обладает широким спектром биологической активности, осуществляемой посредством активации клеточных поверхностных специфических рецепторов. Последние принадлежат к большой группе т. н. рецепторов, сопряженных с G-белками (*G protein-coupled receptors* – GPCRs). В 1990-е гг. благодаря возникновению новых клеточных и молекулярных технологий получены принципиально новые сведения о строении и функции GPCRs, которые стали общепризнанными [5]. GPCRs играют важную роль в передаче внеклеточных сигналов через клеточную мембрану механизмом специфического распознавания и связывания разнообразных по химической структуре лигандов, включая фотоны (световые стимулы), ионы, нейротрансмиттеры, пептиды. Таким образом, эти рецепторы вовлекаются в регуляцию и реализацию важных физиологических и патофизиологических процессов, включая зрение, вкус, обоняние, эмоциональные и познавательные функции, реакции иммунитета и аллергии, нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других систем организма.

Все 4 известных типа рецепторов гистамина (H_1 , H_2 , H_3 и H_4 -рецепторы) принадлежат к описанной группе GPCRs [6]. Разные типы рецепторов гистамина сопряжены с разными типами G-белков: G_q , G_s и $G_{i/o}$, что позволяет опосредовать разные типы внутриклеточных сигналов.

H_1 -рецептор кодируется на хромосоме 3p [7] и является GPCR, сопряженным с G_{11} -белком семейства G_q -белков ($G_{q/11}$ -белком). Стимуляция H_1 -рецептора и соответствующая активация субъединицы G_α $G_{q/11}$ -белка ($G_{\alpha q/11}$ -белка) сопровождается активацией фосфолипазы C и, соответственно, гидролизом мембранных инозитидфосфолипидов, что приводит к накоплению инозитолтрифосфата (IP_3) и высвобождению диацилглицерола, активации протеинкиназы C, высвобождению ионов Ca^{2+} и активации функции клетки [8]. Кроме того, H_1 -рецепторы участвуют в активации и других сигнальных путей,

включая активацию фосфолипазы D и фосфолипазы A₂. Особый интерес представляют относительно недавно полученные сведения о том, что активация H₁-рецептора сопровождается активацией ядерного фактора κB (NF-κB) [9], ответственного за транскрипцию молекул межклеточной адгезии и цитокинов.

H₁-рецепторы и активация NF-κB

Как отмечено выше, стимуляция H₁-рецепторов сопровождается повышением активности ядерного фактора κB (NF-κB). NF-κB представляет собой универсальный, присутствующий повсеместно транскрипционный фактор (семейство факторов), который, проникая в ядро клетки, связывается с промоторными и усиливающими участками многих генов, регулируя образование разнообразных белковых молекул адгезии и провоспалительных цитокинов. В цитоплазме NF-κB присутствует в неактивной форме в виде комплекса с ингибирующим его белком (I-κB). Активация NF-κB наступает, когда он освобождается от связывающего его I-κB. Тогда становится возможным перемещение NF-κB в ядро и связывание его с соответствующим участком генами [10].

Высвобождение активного NF-κB из связанного состояния является процессом, зависимым от ионов Ca²⁺. Действительно, повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺ активирует NF-κB, в то время как связывание внутриклеточного Ca²⁺ или торможение его поступления в клетку приводит к падению активности NF-κB [11]. Причем зависимость активации NF-κB от ионов Ca²⁺, равно как и других внутриклеточных мишеней ионов Ca²⁺, оказывается очень интересной. Дело в том, что до последнего времени оставалось неясным, почему при повышении пороговой концентрации внутриклеточного Ca²⁺, достаточной для активации многих внутриклеточных сигналов, могут быть непостоянно активированы то одни из них, то другие. Следует напомнить, что повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺ за счет высвобождения из эндоплазматического ретикулума или поступления из внеклеточного пространства через мембрану осуществляется дискретно порциями разной частоты и амплитуды. Оказалось, что сигнальная специфичность зависимых от ионов Ca²⁺ процессов определяется не столько амплитудой повторных спайков внутриклеточного Ca²⁺, сколько их частотой. Частотная модуляция может усиливать эффективность передачи сигнала даже в том случае, если амплитуда пика внутриклеточной концентрации Ca²⁺ лишь периодически превышает пороговый уровень. Такая закономерность показана для H₁-рецепторов [11], стимуляция которых гистамином приводила к 14-кратному усилению активности NF-κB (оцененной по активности NF-κB-хлорамфеникол-ацетилтрансферазного репортерного гена, трансфецированного в культуру эндотелиальных клеток аорты человека), а избирательный блокатор рецептора инозитола P₃ — ксестоспонгин C — вызывал зависимое от дозы

уменьшение частоты осцилляций внутриклеточного Ca²⁺ во время стимуляции гистамином, не влияя на амплитуду осцилляций, и тормозил, в зависимости от дозы, вызванный гистамином прирост активности NF-κB.

Многие агенты, активирующие NF-κB, действуют универсальным способом, который состоит в деградации ингибиторов NF-κB (IκB) за счет их фосфорилирования. Этот ключевой регуляторный этап заключается в активации высокомолекулярного комплекса киназ I-κB (IKK); катализ обычно выполняется гетеродимерной киназой, состоящей из субъединиц IKKα и IKKβ. Отсюда следует, что торможение IKK будет сопровождаться угнетением деградации I-κB и соответственно угнетением активации NF-κB.

Физиологическая роль гетерогенного семейства NF-κB привлекает в последнее время большое внимание исследователей, в частности, в связи с ролью этих белков в активации лимфоцитов, ограждении клеток от апоптоза и пр. Повышение уровня активированного NF-κB обнаруживается при аллергических заболеваниях, например бронхиальной астме (БА) [12]. При экспериментальной БА у мышей показано, что NF-κB активно участвует не только в дифференцировке Т-хелперных клеток 2-го типа (и, следовательно, в индукции аллергического воспаления воздухоносных путей), но и в эффекторной фазе аллергической реакции [13]. Торможение NF-κB (достигаемое интратрахеальным введением сенсибилизированным мышам олигодезоксинуклеотидной ловушки этого фактора) сопровождалось угнетением аллергического воспаления в легких, гиперреактивности дыхательных путей, местного образования слизи, интерлейкинов (IL-5 и IL-13) и зотаксина. Правда, в другой работе [14], выполненной на трансгенных мышях, у которых была специфически подавлена активация NF-κB в воздухоносных путях, показано угнетение вызванного ингаляцией антигена аллергического воспаления, снижение уровня хемокинов, Т-клеточных цитокинов, метаплазии клеток слизистой оболочки, циркулирующего иммуноглобулина E (IgE), в то время как гиперреактивность воздухоносных путей не угнеталась.

Использование других ингибиторов NF-κB, полученных из разных источников, оказалось эффективным способом торможения аллергического воспаления [15–18], и это направление в последнее время активно развивается. Так, показано [18], что вызванное аллергеном перекрестное связывание IgE и его высокоаффинного рецептора (Fc_εRI) запускает каскад событий, ведущих к активации NF-κB и образованию тучными клетками фактора некроза опухоли (TNF). Торможение IKK пептидным ингибитором угнетало IgE-зависимую активацию мышечных тучных клеток, оцениваемую по продукции TNF. Кроме того, IgE-зависимая активация IKKα и фосфорилирование I-κB тормозились ингибитором протеинкиназы C (ПКC). Все это вместе взятое свидетельствует о том, что общий путь IKK-I-κB-NF-κB, возможно, с вовлечением ПКC играет

важную роль в IgE-зависимой продукции цитокинов тучными клетками, а ИКК может стать новой мишенью противоаллергического действия фармакологических средств.

Можно думать, что стимуляция H₁-рецепторов секретлируемым во время аллергической реакции гистамином, помимо индукции общеизвестных симптомов немедленной аллергии, вносит серьезный вклад и в развитие аллергического воспаления за счет активации NF-κB. При этом, правда, нельзя забывать, что в действительности существует множество других сигналов и стимулов, действие которых сходится в конечном счете на одной и той же мишени — на комплексе NF-κB-IκB и ИКК [19]. Из ставших известными на сегодня таких стимулов можно упомянуть, например, активируемый протеиназой рецептор-2 (PAR-2), принадлежащий к GPCRs [20], а также TNF [21], IL-1β [22] и многие другие стимулы, активирующие NF-κB.

Сказанное позволяет надеяться, что система NF-κB может быть одной из эффективных точек приложения действия противоаллергических препаратов. H₁-антигистаминные препараты, вводимые в эту систему, являются наиболее реальными кандидатами таких противоаллергических средств.

Взаимодействие агониста с рецептором

Значительные успехи в выяснении природы взаимодействия H₁-рецепторов со своими агонистами достигнуты в начале 1990-х гг. Важными аминокислотными остатками для связывания H₁-рецептора с гистамином считали аспарагиновую кислоту в 3-м трансмембранном домене (Asp 107) и треонин (Thr 194) и аспарагин (Asn 198) в 5-м трансмембранном домене [23]. При этом принималось во внимание, что существуют другие дополнительные и необходимые точки взаимодействия. Допускалось, что участки связывания H₁-рецептора с антигистаминными препаратами — те же самые или расположенные по соседству с точками связывания гистамина. В последующем основные из этих данных были подтверждены и существенно дополнены, но действительная картина взаимодействия гистамина и других лигандов с H₁-рецептором далека от окончательного выяснения.

Традиционные представления о взаимодействии агониста с соответствующим ему рецептором строились на признании того, что в отсутствие агониста рецептор находится в неактивном ("молчащем") состоянии. При присоединении агониста к специфичным для него точкам связывания на рецепторе последний активируется и тем самым осуществляет передачу сигнала внутрь клетки и запуск ее функции. Соответственно допускалось, что избирательные антагонисты данного агониста обладают сродством к тем же точкам связывания на рецепторе, что и агонист, но не активируют его, однако, блокируя рецептор, конкурентно предупреждают связывание с ним агониста. Такие представления долгое время удовлетворительно объясняли существующие фак-

ты. В последнее время, когда стали использоваться новые клеточные и молекулярные технологии, появились данные, заставившие дать иное толкование возможного механизма взаимодействий агонистов и антагонистов с рецепторами. Это относится и к H₁-рецепторам, типичным представителям GPCRs.

Решающее влияние на представления о взаимодействии агониста с рецептором (и гистамина с H₁-рецептором, в частности) оказали результаты работ, методически основанные на экспрессии GPCRs в рекомбинантных клеточных системах. Сравнительно недавно было показано, что GPCRs обладают спонтанной активностью, т. е. проявляющейся в отсутствие агониста и занятия им рецептора. Такая спонтанная активность получила название, по аналогии с названиями других видов исходной спонтанной активности, конститутивной рецепторной активности [24].

Объяснение этим фактам дает модель существования рецептора в равновесном состоянии: в равновесии между активной и неактивной конформационными формами GPCRs. Наличие спонтанно активных и неактивных форм рецептора вполне допустимо, если учесть, что белковая молекула не является застывшей геометрической формой, а спонтанно периодически изменяет конформацию.

Равновесие между активным и неактивным состоянием рецептора может смещаться в ту или другую сторону в зависимости от вида лиганда, воздействующего на рецептор. В случае действия агониста (в частности, гистамина) допускается, что он связывается с активной конформацией рецептора и стабилизирует ее в активном состоянии, вызывая смещение в сторону активации рецептора. H₁-антигистаминные соединения связываются с неактивной конформацией, стабилизируя эту форму и вызывая смещение в сторону неактивного состояния рецептора. Таким образом, то, что прежде понимали под названием "антагонист", представляет собою в соответствии с новым толкованием агонист, но обратного действия. Поэтому вместо термина "антагонист" в таком случае принято использовать термин "обратный агонист" [25–27]. Обратный агонизм показан для разных типов GPCRs, а у всех H₁-противогистаминных препаратов обнаружены свойства обратных агонистов.

С одной стороны, степень смещения равновесия в сторону активации рецептора будет зависеть от того, принадлежит ли агонист к полному или частичному агонисту. С другой стороны, степень смещения равновесия в сторону неактивной конформации будет зависеть от природы обратного агониста. Наконец, нейтральный агонист, как предполагается, не различает активное и неактивное состояние рецептора и, соответственно, связывается с обеими формами, сохраняя равновесие между активной и неактивной конформациями [9, 25, 26].

Итак, конститутивная активность и обратный агонизм описаны в настоящее время у разных типов GPCRs и подтипов H-рецепторов, в частности. Для H₁-рецептора мепирамин представляет собою пол-

ный обратный агонист, в то время как другие H_1 -антигистаминные препараты проявляют свойства частичных обратных агонистов, по данным оценки репортерного гена (по активации NF- κ B) [9, 27]. Теоретически представляют интерес данные о получении нейтральных агонистов H_1 -рецепторов [28], что подтверждает справедливость приведенной выше классификации.

Следует также обратить внимание на то, что конститутивная активация H_1 -рецептора (и, соответственно, активация NF- κ B) отличается от активации, вызванной агонистом. Дело в том, что вызванная агонистом активация H_1 -рецептора вовлекает как $G_{\alpha q/11}$, так и $G_{\beta\gamma}$ -субъединицы в активацию NF- κ B, в то время как конститутивная активация приводит к активации NF- κ B только через путь, опосредуемый $G_{\beta\gamma}$ -субъединицами [9]. Подробнее конститутивная активность и обратный агонизм на H_1 -рецепторах были описаны нами ранее [29].

Сродство к рецептору и занятость H_1 -рецепторов обратными агонистами

Сопряженность активации H_1 -рецепторов с активацией NF- κ B и, соответственно, с продукцией провоспалительных посредников и молекул межклеточной адгезии (P селектина, ICAM-1, VCAM-1, iNOS, TNF- α , GM-CSF, IL-1 β , IL-6) указывает на более широкий диапазон участия гистамина и его H_1 -рецепторов в механизме аллергической реакции, в частности в развитии поздней (отсроченной) фазы аллергического ответа [1]. Отсюда следует предположение, что чем выше сродство H_1 -антигистаминных препаратов к H_1 -рецептору, тем сильнее должно быть их противогистаминное действие и, соответственно, действие на зависимое от активации NF- κ B образование провоспалительных посредников и на клинические проявления, связанные с их эффектами.

Однако результаты, полученные на целом организме (*in vivo*), а не в условиях *in vitro*, не укладываются в простую схему: чем выше сродство к рецептору, тем сильнее клинические проявления противогистаминного действия. Кажущаяся парадоксальность имеющихся данных состоит в том, что антигистаминный препарат (дезлоратадин) с наивысшей, установленной *in vitro* аффинностью к H_1 -рецепторам и очень продолжительным полупериодом жизни в плазме крови (27 ч) слабее тормозит кожную реакцию, вызванную гистамином, чем антигистаминный препарат с менее показательными в этом отношении фармакокинетическими характеристиками. Эта парадоксальность устраняется тем, что сила противогистаминного (противоаллергического) действия, в конечном счете, будет зависеть от степени занятости H_1 -рецепторов противогистаминным препаратом. Такая занятость, помимо сродства к рецепторам, определяется концентрацией свободного вещества вблизи активных точек, т. е. вблизи H_1 -рецепторов: чем выше свободная концентрация вещества, тем выше становится занятость рецепторов этим веществом. Принимая во внимание то обстоятельство,

что H_1 -рецепторы легко доступны для вступающего с ними во взаимодействие вещества, находящегося в плазме (в кровотоке), можно полагать, что H_1 -антигистаминные препараты не должны обладать выраженным тканевым распределением для достижения своего основного фармакологического действия. Иными словами, H_1 -антигистаминное лекарственное средство должно иметь низкую величину объема распределения. Преимущества такого свойства очевидны и состоят в том, что препарат с низким объемом распределения имеет минимальную, зависящую от дозы клеточную и органную токсичность, минимальную индивидуальную вариабельность терапевтического эффекта, низкую вероятность нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами, распределяемыми в разных тканевых, органных, клеточных отсеках, и не аккумулируется в жизненно важных органах, в частности в сердце и печени, а потому потенциально обладает хорошей переносимостью и высокой безопасностью.

Уникальным примером в этом отношении является H_1 -антигистаминный препарат левоцетиризин (зарегистрирован в России под торговым названием "Ксизал"), представляющий собою фармакологически активный энантиомер цетиризина. Среди всех известных антигистаминных препаратов левоцетиризин, как и его предшественник цетиризин, имеет наименьший объем распределения (0,4–0,5 л/кг), в то время как, например, мизоластин – 1–1,2 л/кг, фексофенадин – 5,4–5,8 л/кг, а дезлоратадин – наивысшую величину этого показателя – 49 л/кг [30].

Зная концентрацию в плазме и процент связанного препарата с белками плазмы, можно рассчитать его свободную концентрацию, а затем с учетом аффинности – и степень занятости рецепторов в условиях *in vivo*.

Оказалось, что занятость H_1 -рецепторов через 4 и 24 ч после приема терапевтических доз составила для левоцетиризина 90 и 57 %, для фексофенадина – 95 и 24 %, а для дезлоратадина – только 71 и 43 %. Этим данным соответствовали и результаты определения торможения указанными препаратами волдырной и гиперемической реакций, оцениваемого через 4 и 24 ч после внутрикожного введения гистамина. Наибольшее тормозящее действие обнаруживалось у левоцетиризина [30, 31]. Таким образом, как и следовало ожидать, наивысшее противогистаминное (и соответствующее ему противоаллергическое) действие проявляется у препарата (левоцетиризина), обеспечивающего наивысшую занятость H_1 -рецепторов.

Последние данные об обратном агонизме на H_1 -рецепторах, с одной стороны, и о степени занятости рецептора обратным агонистом как определяющем условии выраженности терапевтического действия, с другой, имеют важные последствия для обоснования новых перспектив клинического использования препаратов этого класса.

Дело в том, что перевод обратным агонистом рецептора в неактивное состояние должен погасить не только клинически выраженную симптоматику, но и субклинические процессы, поддерживающие

т. н. аллергическое воспаление и обуславливающие тем самым его хронизацию. Понятно, что достигнуть угнетения этих процессов легче, если использовать обратные агонисты, обеспечивающие высокий уровень занятости соответствующих рецепторов. Следовательно, длительное применение обратного агониста может оказать предупредительное действие на хронизацию аллергического процесса и на переход одной клинической формы аллергии в другую, более тяжелую, требующую более интенсивного лечения. К сказанному следует добавить, что к таким перспективным средствам должны предъявляться особые требования: они должны обладать высокой избирательностью действия, хорошим профилем безопасности, высокой воспроизводимостью антигистаминного эффекта. Всем этим требованиям (см. выше) отвечают цетиризин и его фармакологически активный энантиомер — левоцетиризин.

В хорошо известном исследовании [32] показано, что профилактическое длительное (в течение 18 мес.) применение цетиризина может предупредить формирование БА у детей с atopическим дерматитом, который, как известно, является этапом так называемого "аллергического марша". Можно допустить, что подобным, а, вероятно, и более выраженным профилактическим действием должен обладать левоцетиризин. Такие результаты, видимо, скоро появятся: недавно проведены испытания безопасности длительного применения левоцетиризина у детей с atopическим статусом (наличие atopического дерматита, повышенного уровня аллерген-специфического IgE к пыльце трав или клещу домашней пыли, положительного семейного анамнеза по atopии) [33]. Выполнено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование длительного применения левоцетиризина (в течение 18 мес.) в дозе 0,125 мг на 1 кг массы тела в режиме 2-кратного приема в сутки, в котором участвовали 510 детей в возрасте 12–24 мес. Показан высокий уровень безопасности препарата при таких условиях его использования. Понятно, что приведенные сведения являются необходимой предпосылкой для определения выраженности профилактического действия нового перспективного обратного агониста H₁-рецепторов на естественный ход трансформации начальных atopических проявлений в последующие, более тяжелые и требующие серьезного терапевтического вмешательства.

Литература

1. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт; 1998.
2. Гущин И.С. Антагонисты H₁-рецепторов как противоаллергические лекарственные средства (обзор). Тер. арх. 1997; 10: 27–34.
3. Гущин И.С. Антигистаминные препараты как высвободители гистамина и ингибиторы его высвобождения. В кн.: Патогенез аллергических процессов в эксперименте и клинике. М.: Медицина; 1979. 118–131.
4. Гущин И.С., Зебрев А.И., Читаева В.Г. и др. Полифункциональные антиаллергические соединения, сочетающие антигистаминную активность со стабилизацией тучных клеток. Хим.-фарм. журн. 1987; 11: 1313–1317.
5. Simons F.E.R., ed. Histamine and H₁-receptor antagonists in allergic disease. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1996.
6. Gether U. Uncovering molecular mechanisms involved in activation of G-protein-coupled receptors. Endocr. Rev. 2000; 21: 90–113.
7. Le Coniat M., Traifford E., Ruat M. et al. Chromosomal localization of the human histamine H₁-receptor gene. Hum. Genet. 1996; 94: 186–188.
8. Kuhn B., Schmid A., Harteneck C. et al. G proteins of the Gq family couple the H₂ histamine receptor to phospholipase C. Mol. Endocrinol. 1996; 10: 1697–1707.
9. Bakker R.A., Schoonus S.B.J., Smit M.J. et al. Histamine H₁-receptor activation of nuclear factor-κB: roles for G_{βγ}- and G_{αq/11}-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. Mol. Pharmacol. 2001; 60: 1133–1142.
10. Karin M. How NF-κB is activated: the role of the IκB kinase (IKK) complex. Oncogene 1999; 18: 6867–6874.
11. Hu O., Deshpande S., Irani K. et al. [Ca²⁺]_i oscillation frequency regulates agonist-stimulated NF-κB transcriptional activity. J. Biol. Chem. 1999; 274: 33995–33998.
12. Hart L.A., Krishnan V.L., Adcock I.M. et al. Activation and localization of transcription factor, nuclear factor-κB, in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1585–1592.
13. Desmet C., Gosset P., Pajak B. et al. Selective blockade of NF-κB activity in airway immune cells inhibits the effector phase of experimental asthma. J. Immunol. 2004; 173: 5766–5775.
14. Poynter M.E., Cloots R., Van Woerkom T. NF-κB activation in airways modulates allergic inflammation but not hyperresponsiveness. J. Immunol. 2004; 173: 7003–7009.
15. Catley M.C., Chivers J.E., Holden N.S. et al. Validation of IKK beta as therapeutic target in airway inflammatory disease by adenoviral-mediated delivery of dominant-negative IKK beta to pulmonary epithelial cells. Br. J. Pharmacol. 2005; 145: 114–122.
16. Bakkouri E.L., Wullaert A., Haegman M. et al. Adenoviral gene transfer of the NF-κB inhibitory protein ABIN-1 decreases allergic airway inflammation in a murine asthma model. J. Biol. Chem. 2005; 280: 17938–17944.
17. Na H.J., Moon P.D., Ko S.G. et al. Sargassum hemiphyllum inhibits atopical allergic reaction via the regulation of inflammatory mediators. J. Pharmacol. Sci. 2005; 97: 219–226.
18. Peng Y., Power M.R., Li B., Lin T.J. Inhibition of IKK down-regulates antigen + IgE-induced TNF production by mast cells: a role for the IKK-IκB-NF-κB pathway in IgE-dependent mast cell activation. J. Leukoc. Biol. 2005; 77: 975–983.
19. Caramori G., Adcock I.M., Ito K. Anti-inflammatory inhibitors of IκB kinase in asthma and COPD. Curr. Opin. Invest. Drugs 2004; 5: 1141–1147.
20. Buddenkotte J., Stroh C., Engels I.H. et al. Agonists of proteinase-activated receptor-2 stimulate upregulation of intercellular cell adhesion molecule-1 in primary human keratinocytes via activation of NF-κB. J. Invest. Dermatol. 2005; 124: 38–45.
21. Asano K., Kanai K.I., Suzaki H. Suppressing activity of fexofenadine hydrochloride on metalloproteinase production from nasal fibroblasts in vitro. Clin. Exp. Allergy 2004; 34: 1890–1898.
22. Edwards M.R., Mukaida N., Johnson M., Johnston S.L. IL-1β induces IL-8 in bronchial cells via NF-κB and

- NF-IL6 transcription factors and can be suppressed by glucocorticoids. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18: 337–345.
23. *Chowdhury B.A., Kaliner M.A.* Molecular identification of the H₁-receptor in humans. In: *Simons F.E.R.*, ed. *Histamine and H₁-receptor antagonists in allergic disease.* New York: Marcel Dekker, Inc.; 1996. 33–60.
 24. *Bruysters M., Jongejan A., Gillard M. et al.* Pharmacological differences between human and guinea pig histamine H₁ receptors: Asn84(2.61) as key residue within an additional binding pocket in the H₁ receptor. *Mol. Pharmacol.* 2005; 67: 1045–1052.
 25. *Church M.* Histamine receptors, inverse agonism, and allergy. *J. Wld Allergy Org.* 2004; 16: 112–116.
 26. *Leurs R., Church M.K., Tagliatela M.* H₁-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 489–498.
 27. *Bakker R.A., Wieland K., Timmerman H., Leurs R.* Constitutive activity of the histamine H(1) receptor reveals inverse agonism of histamine H(1) receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 387: R5–R7.
 28. *Govoni M., Bakker R.A., van de Wetering I. et al.* Synthesis and pharmacological identification of neutral histamine H₁-receptor antagonists. *J. Med. Chem.* 2003; 46: 5812–5824.
 29. *Гущин И.С.* Спонтанная ("конститутивная") активность и обратный агонизм на H₁-рецепторах. *Рос. аллергол. журн.* 2006; 2: 3–14.
 30. *Gillard M., Strolin Benedetti M., Chatelain P., Baltes E.* Histamine H₁ receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H₁-antihistamines. *Inflamm. Res.* 2005; 54: 367–369.
 31. *del Cuville A., Millol J., Bartra J. et al.* Comparative pharmacology of H₁ antihistamines. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2006; 16 (suppl. 1): 3–12.
 32. *Warner J.O., ETAC Study Group.* A double blind, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 929–937.
 33. *Simons F.E.R.* on behalf of the Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007; 18: 535–542.

Поступила 06.10.08
© Гущин И.С., 2008
УДК 615.218.2.015