

2. Корочанская, С. П. Биохимические особенности обмена веществ у детей : учеб. пособие для вузов / С. П. Корочанская, И. М. Быков, Т. С. Хвостова. – 3-е изд., стер. – Санкт-Петербург : Лань, 2023. – 140 с.

3. Лелевич, В. В. Обмен веществ в детском организме : учеб. пособие по биологической химии для студентов педиатрического факультета / В. В. Лелевич, В. М. Шейбак, А. А. Масловская. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 212 с.

4. Мещанинов, В. Н. Биохимия детского возраста : учеб. пособие / В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербаков. – Екатеринбург : УГМУ, 2017. – 190 с.

5. Обмен веществ у детей / Ю. Е. Вельтищев, М. В. Ермолаев, А. А. Ананенко, Ю. А. Князев. – М. : Медицина, 1983. – 464 с.

6. Полачек, К. Физиология и патология новорожденных детей ; пер. с чешск. / К. Полачек. – Прага : Авиценум, 1986. – 450 с.

КУМУЛЯТИВНЫЙ ЭФФЕКТ МОМЕТАЗОНА И НОРТРИПТИЛИНА НА ИНГИБИРОВАНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ

**Миронова Т.В., Таганович А.Д., Кадушкин А.Г., Колесникова Т.С.,
Левандовская О.В.**

*Белорусский государственный медицинский университет
НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь*

Актуальность. Иммунный ответ (ИО) представляет собой сложный процесс, развивающийся как ответная реакция организма на антиген, и направленный на его устранение. В зависимости от типа Th-клеток, вовлекаемых в ИО, а также специфического для них набора цитокинов, принято выделять ИО 1-го, 2-го и 17-го типов. Главной задачей Th1, активирующихся в ходе ИО 1-го типа, является противостояние вирусам, бактериям и онкогенным клеткам. В результате активации ИО 2-го типа Th2 в кооперации с В-клетками разворачивают аллергическое воспаление. Th17-тип ИО направлен на длительное поддержание воспаления за счёт выработки цитокинов семейства IL-17 и вовлечения в воспалительный процесс нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов и других клеток-эффекторов. Поскольку Th клетки каждого типа способны производить широкий спектр цитокинов, условно относимых к разным типам ИО, участники ИО 1-го, 2-го и 17-го типов функционируют взаимосвязанно, проявляя при этом как провоспалительные, так и противовоспалительные свойства, что подразумевает наличие сложных механизмов взаимосвязи между популяциями Th [1].

В подходе к лечению заболеваний, связанных с развитием воспаления, должно быть предусмотрено снижение интенсивности ИО. Для этой цели применяются глюкокортикостероидные препараты (ГКС). Однако, поскольку

не все пациенты оказываются одинаково восприимчивы к ним, изучаются подходы к повышению чувствительности клеток к ГКС и снижению развёртывания ИО.

Трициклический антидепрессант нортриптилин продемонстрировал в ряде экспериментальных исследований противовоспалительные свойства, а также способность дополнять действие глюкокортикостероидов [3]. Ранее нами было показано, что нортриптилин повышает эффективность глюкокортикостероидной терапии, подавляя продукцию IL-4, IL-8, TNF- α и IFN- γ естественными киллерами (NK) в крови пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) [2]. До настоящего времени неизвестно, какой тип (типы) иммунного ответа (ИО) подвержен(ы) влиянию нортриптилина. В литературе нет единого мнения относительно целесообразности совместного применения этих препаратов [4].

Цель. Изучить влияние глюкокортикостероида мометазона, нортриптилина, а также их комбинации на мононуклеарные клетки (МНК) крови в условиях стимулированного ИО 1-го, 2-го или 17-го типа.

Материалы и методы исследования. Исследование включало шесть здоровых испытуемых в возрасте 18-19 лет. Изолированные МНК крови инкубировали в присутствии мометазона (конечная концентрация 10^{-10} М), нортриптилина (конечная концентрация 10^{-5} М) или их комбинации в течение одного часа, а затем стимулировали отдельно ИО 1-го, 2-го или 17-го типов путём внесения рекомбинантных белков-активаторов (IL-2, IL-25, IL-33, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), IL-12, IL-1 β , IL-23). По истечении трёх суток культивирования в супернатантах методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8 и IL-13.

Статистическая обработка данных проводилась в программе MedCalc («MedCalc Software Ltd», Бельгия). Результаты представлены в виде медианы $\pm 25\%$ -75%. Для оценки статистической достоверности различий между пробами использовался критерий Фридмана.

Результаты и их обсуждение. Внесение активаторов ИО 1-го, 2-го и 17-го типа в среду культивирования приводит к достоверному увеличению в ней концентрации TNF- α , относительно нестимулированных клеток, а внесение мометазона – к её снижению относительно стимулированных клеток. Внесение нортриптилина также сопровождается существенным снижением концентрации TNF- α . При ИО 2-го типа добавление к культивируемым клеткам комбинации ингибиторов вызывает снижение концентрации TNF- α , причем, более выраженное, чем в случае мометазона. При ИО 1-го типа наблюдается лишь тенденция к такому снижению, а при ИО 17-го типа концентрация TNF- α статистически не отличается от концентрации в пробах без ингибиторов. (таблица 1).

Как и в случае с TNF- α , внесение активаторов ИО 1-го, 2-го и 17-го типа в среду культивирования приводит к статистически достоверному увеличению в ней концентрации IFN- γ , а внесение мометазона – к её снижению относительно культуры стимулированных клеток. Нортриптилин достоверно снижает

концентрацию IFN- γ при ИО 17-го типа, в то время как при ИО 1-го и 2-го типа под действием нортриптилина наблюдается тенденция к такому снижению. Внесение комбинации мометазона и нортриптилина не приводит к кумулятивному снижению концентрации IFN- γ , по сравнению со снижением под действием мометазона, хотя при ИО 1-го и 17-го типов имеется тенденция к снижению (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние мометазона и нортриптилина на секрецию провоспалительных цитокинов МНК периферической крови в условиях активации ИО 1-го, 2-го или 17-го типа

Тип ИО	Стимулированный ИО	Нортриптилин	Мометазон	Комбинация
TNF- α , нг/мл				
1	18,1 [12,9-20,4]	7,75 [5,3-18,4] *	4,0 [2,5-5,1] *	2,7 [1,15-4,9] *
2	16,6 [14,7-24,15]	6,23 [4,2-19,3] *	13,1 [3,35-13,4] *	3,3 [1,9-13,8] **
17	21,65 [13,6-22,7]	12,6 [7,6-16,2] *	10,0 [7,5-14,7] *	16,6 [14,5-21,5]
IFN- γ , нг/мл				
1	71,2 [50,8-91,6]	45,5 [35,5-96,7]	27,0 [12,2-34,0] *	20,3 [14,5-29,7] *
2	13,2 [9,75-22,9]	9,6 [8,5-16,3]	6,8 [4,6-10,9] *	11,0 [4,4-12,25]
17	15,3 [12,4-16,5]	7,1 [5,9-10,1] *	7,3 [4,95-7,5] *	4,7 [4,5-7,8] *
IL-6, нг/мл				
1	1,15 [0,9-1,8]	0,6 [0,4-1,3]	0,25 [0,025-0,3] *	0,48 [0,15-1,0] *
2	2,03 [1,7-3,4]	1,58 [1,05-2,0] *	0,73 [0,35-1,15] *	0,4 [0,18-0,63] **
17	20,0 [14,7-27,5]	18,6 [13,75-25,7] *	6,4 [5,2-11,4] *	8,0 [4,9-12,8] *
IL-8, нг/мл				
1	61,2 [31,8-84,8]	51,7 [15,6-73,85]	9,13 [3,89-14,5] *	5,8 [3,3-30,8] *
2	54,7 [42,3-72,5]	62,0 [44,7-76,35]	12,7 [5,74-44,1] *	10,2 [4,6-30,8] **
17	136,9 [124,9-171,0]	145,0 [100,2-158,2]	60,9 [44,5-92,5] *	75,4 [52,0-98,2] *
IL-13, нг/мл				
1	44,9 [25,6-50,8]	18,7 [15,2-19,0] *	15,7 [11,5-26,2] *	22,7 [18,3-25,5] *
2	39,4 [31,5-46,3]	20,0 [12,9-20,7] *	17,7 [14,2-18,8] *	18,1 [15,4-23,6] *
17	35,9 [28,0-43,2]	17,7 [14,9-21,9] *	19,9 [18,8-21,6] *	16,2 [12,1-20,2] *

Примечание — * – разница статистически достоверна относительно проб со стимулированным ИО, ** – разница статистически достоверна относительно проб с мометазоном, ($p \leq 0,05$).

Концентрация IL-13 существенно выше в пробах, в которые вносили активаторы ИО 1-го, 2-го и 17-го типа, относительно нестимулированных клеток. Внесение мометазона приводит к снижению концентрации IL-13 относительно стимулированных клеток. Внесение в среду культивирования МНК нортриптилина также сопровождается существенным, мало уступающим эффекту, оказанным мометазоном, снижением концентрации IL-13. Однако комбинация этих ингибиторов не вызывает снижения концентрации IL-13 по сравнению с мометазоном. При ИО 17-го типа наблюдается лишь тенденция к такому снижению.

Концентрация IL-6 значительно выше в пробах, в которые вносили активаторы, относительно нестимулированных клеток. Внесение мометазона в среду культивирования клеток сопровождается статистически достоверным снижением концентрации IL-6. В этих же условиях добавление нортриптилина существенно снижает концентрацию IL-6 по сравнению с контролем. Внесение же комбинации мометазона и нортриптилина приводит к достоверному снижению секреции IL-6 по сравнению с пробами, где в качестве ингибитора вносили только мометазон, но только в условиях активации ИО 2-го типа.

Концентрация IL-8 также достоверно выше в пробах, в которые вносили активаторы ИО. Внесение мометазона в среду культивирования клеток сопровождается статистически достоверным снижением концентрации IL-8. В свою очередь, после добавления нортриптилина наблюдается лишь тенденция к снижению секреции IL-8, а внесение комбинации мометазона и нортриптилина приводит к достоверному снижению секреции IL-8 в условиях активации ИО 2-го типа.

Выводы. Мометазон снижал концентрацию TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8 и IL-13 при активации ИО 1-го, 2-го и 17-го типа. Нортриптилин при стимуляции ИО 1-го типа снижал только уровень секреции TNF- α и IL-13. Стимулированный ИО 2-го типа также сопровождался снижением секреции TNF- α , IL-6 и IL-13 под влиянием нортриптилина. В условиях активации ИО 17-го типа нортриптилин снижал секрецию TNF- α , IL-6, IL-13, а также IFN- γ . Комбинация мометазона и нортриптилина оказывает потенцирующий эффект на снижение секреции TNF- α , IL-6 и IL-8 при активации ИО 2-го типа.

Потенцирующий эффект комбинации нортриптилина с мометазоном по снижению концентрации провоспалительных цитокинов рекомендуется для дальнейшего исследования с целью использования в терапии заболеваний, связанных с активацией ИО 2-го типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allergies – A T cells perspective in the era beyond the T_H1/T_H2 paradigm / M. Berker, L. J. Frank, A. L. Geßner [et al.] // Clinical Immunology. – 2017. – Vol. 174. – P. 73-83. – doi:10.1016/j.clim.2016.11.001.
2. Nortriptyline overcomes corticosteroid resistance in NK and NKT-like cells from peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. G. Kadushkin, A. D. Tahanovich, L. V. Movchan [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 59-70. – doi: 10.3897/rpharmacology.8.75467
3. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase- δ / M. Nicolas, T. Yasuo, I. Kazuhiro, J. B. Peter // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2011. – № 337 (2). – P. 465-470. – doi: 10.1124/jpet.110.175950.
4. Dexamethasone changes the pharmacokinetics of amitriptyline and reduces its accumulation in rat brain: The roles of P-gp and cyp3a2 / J. Wen, Y. Shen, M. Zhang, [et al.] // Journal of pharmacological sciences. – 2019. – № 140 (1). – P. 54-61. – doi: 10.1016/j.jphs.2019.04.007.