

А.В. Калиниченко, М.П. Горох
**ВЛИЯНИЕ НОРТРИПТИЛИНА НА СЕКРЕЦИЮ
ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**
Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А.Г. Кадушкин
Кафедра биологической химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.V. Kalinichenko, M.P. Goroh
**EFFECT OF NORTRIPTYLINE ON CYTOKINE
SECRETION BY BLOOD CELLS OF PATIENTS
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**
Tutor: associate professor A.G. Kadushkin
Department of Biological Chemistry
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В статье изучено индивидуальное и совместное действие нортриптилина и будесонида на секрецию цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ТСЛП, ФИММ).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, нортриптилин, интерлейкины.

Resume. The article studies the individual and joint effects of nortriptyline and budesonide on cytokine secretion (IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, IL-17A, IL-33, TSLP, MIF).

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, nortriptyline, interleukins.

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является заболеванием, сопровождающимся воспалительной реакцией на действие патогенных газов и частиц, и характеризующимся ограничением скорости воздушного потока в дыхательных путях. ХОБЛ занимает третье место среди ведущих причин смерти в мире. В 2019 году она унесла жизни 3,23 миллиона человек.

Почти 90% случаев смерти от ХОБЛ среди людей в возрасте до 70 лет происходит в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД). ХОБЛ находится на седьмом месте среди причин нетрудоспособности (измеряемой в годах жизни, скорректированных на инвалидность). В странах с высоким уровнем дохода более 70% случаев ХОБЛ связаны с табакокурением. В СНСД табакокурение является причиной 30–40% случаев ХОБЛ, а одним из ведущих факторов риска является загрязнение воздуха в помещениях [1].

Наиболее часто назначаемыми препаратами с противовоспалительным потенциалом для лечения ХОБЛ являются ингаляционные кортикостероиды. Однако резистентность к этим лекарственным средствам является серьезной проблемой при лечении ХОБЛ. Одним из подходов к повышению чувствительности к кортикостероидам является использование трициклического антидепрессанта нортриптилина, который повышает чувствительность к кортикостероидам.

Цель: установить потенциальные синергетические противовоспалительные эффекты нортриптилина и кортикостероидов в отношении синтеза цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови пациентов с ХОБЛ и молекулярные

механизмы, лежащие в основе их действия.

Задачи:

1. Изучить влияние нортриптилина на секрецию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ТСЛП и ФИММ.
2. Оценить воздействие будесонида на продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ТСЛП и ФИММ.
3. Изучить выработку ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ТСЛП и ФИММ при совместном взаимодействии будесонида и нортриптилина в различных концентрациях.

Материалы и методы. Венозную кровь 30 пациентов, страдающих ХОБЛ, забирала в пробирки, содержавшие препарат, препятствующий свертыванию крови – гепарин натрия. После этого выделяли мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) путем центрифугирования образцов на градиенте плотности 1,077 и помещали их в планшеты для культивирования. Затем часть образцов использовали в качестве контрольных, а часть инкубировали с фитогемагглютинином (ФГА) с целью стимуляции лейкоцитов, индуцируя окислительный стресс, который является характерной особенностью ХОБЛ и причиной развития резистентности к кортикостероидам. Далее к стимулированным лейкоцитам добавляли будесонид (10 нМ) и нортриптилин (1 и 10 мкМ). После культивации клеток в течение 6 часов собирали супернатанты и анализировали концентрацию цитокинов: интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП) и фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (ФИММ), с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Сравнение значений проводили с контрольными образцами методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Все результаты представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего от общего количества экспериментов при нормальном распределении для каждого набора данных.

Результаты и их обсуждение. Цитокины – это белки и пептиды, вырабатываемые, главным образом, клетками иммунной системы. Их главной функцией является обеспечение межклеточных взаимодействий. Однако при высокой концентрации они могут спровоцировать развитие повышенного воспалительного ответа.

В работе мы анализировали участие в воспалительной реакции, возникающих при ХОБЛ, а именно ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33.

ИЛ-4 является ростовым фактором для Th2 (Т-хелперов 2-го типа), базофилов, В-лимфоцитов. Он стимулирует синтез В-лимфоцитами иммуноглобулинов и подавляет деление цитотоксических лимфоцитов.

ИЛ-5 относится к группе гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов, способствует пролиферации и дифференцированию В-лимфоцитов, стимулирует выработку IgA, IgG2 и активацию эозинофилов.

ИЛ-8 является одним из основных провоспалительных хемокинов. При высвобождении приводит к миграции нейтрофилов и базофилов в очаг воспаления и к их дегрануляции.

ИЛ-13 синтезируется Th2. Способствует снижению активности макрофагов и моноцитов, блокируя образования ими провоспалительных цитокинов и молекул окиси азота, которые, как раз, и являются главными компонентами цитотоксического

действия этих клеток. Также ИЛ-13 стимулирует рост и дифференцировку В-лимфоцитов.

ИЛ-17А является провоспалительным цитокином, основная функция которого – повышение секреции ИЛ-6 и ИЛ-8, гранулоцитарного простагландина и увеличение активности фибробластов.

ИЛ-33 относится к семейству ИЛ-1 и активирует эозинофилы, базофилы и тучные клетки, регулирует активность Th2 [2].

ТСЛП является белком-цитокином, синтезируемым фибробластами, эпителиальными клетками и различными типами стромальных клеток. Играет важную роль в созревании популяции Т-лимфоцитов через активацию антигенпрезентирующих клеток.

ФИММ – провоспалительный цитокин, стимулирует выброс ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, выработку метаболитов арахидоновой кислоты и тормозит провоспалительное действие глюкокортикоидов.

При интерпретации результатов использовали дисперсионный анализ с последующим апостерильным тестом Тьюки: * $p < 0,05$ относительно контроля (клетки, культивированные без ФГА и препаратов); # $p < 0,05$ относительно ФГА в концентрации 10 мкг/мл; $tr < 0,05$ относительно будесонида в концентрации 10 нМ.

В настоящей работе нортриптилин в концентрации 1 мкМ снижал секрецию цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ФИММ и ТСЛП и не влиял на высвобождение ИЛ-8. Сочетанное воздействие нортриптилина и будесонида 10 нМ проявлялось более эффективным подавлением секреции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-33, ФИММ и ТСЛП. Нортриптилин в концентрации 10 мкМ снижал секрецию, индуцированную ФГА, цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ФИММ и ТСЛП. Комбинация будесонида 10 нМ с нортриптилином 10 мкМ была более эффективной в подавлении секреции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-33, ТСЛП МКПК по сравнению с использованием одного будесонида, а в снижении секреции ИЛ-17А был наиболее эффективен один нортриптилин (рисунок 1).

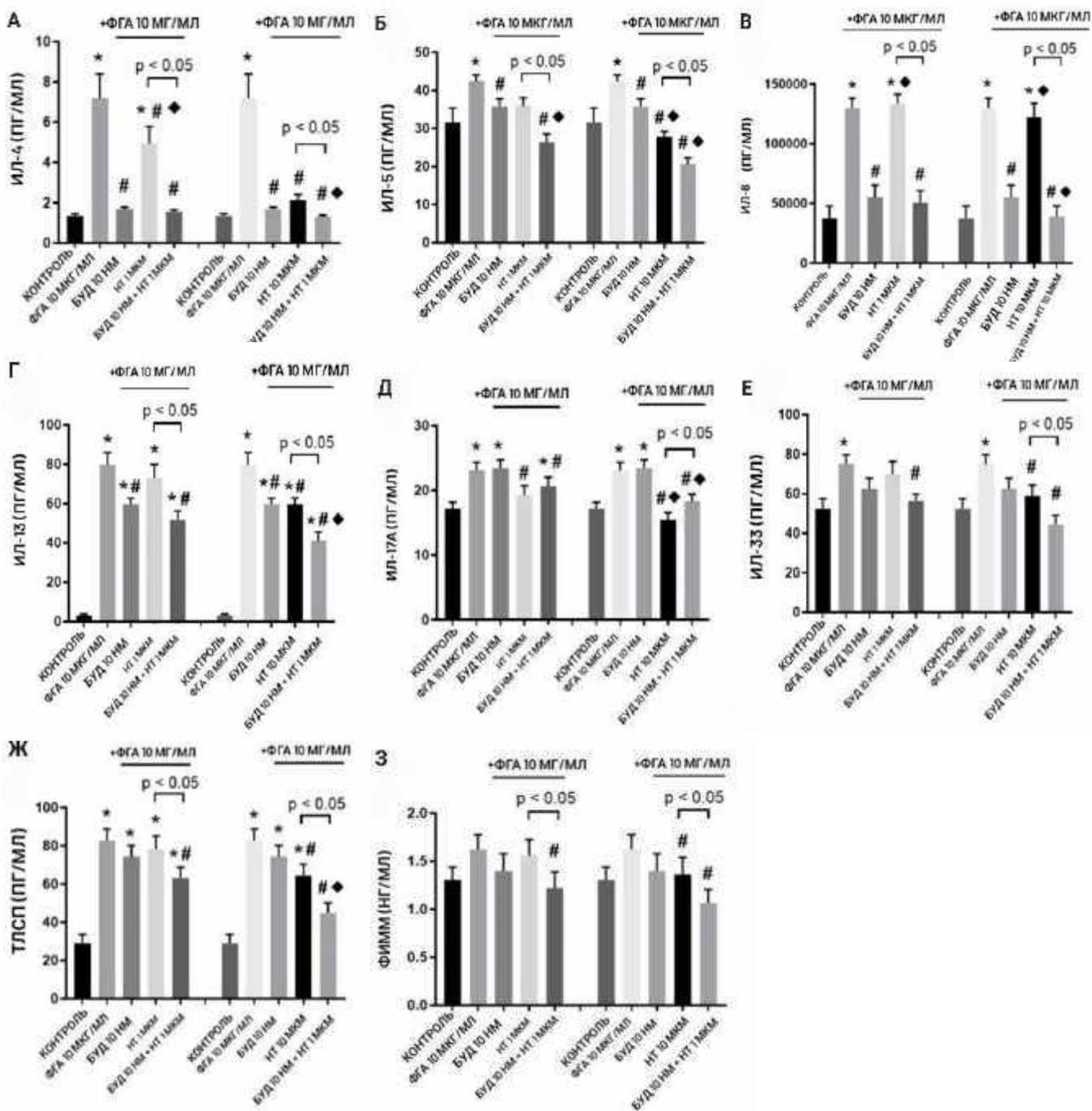


Рис. 1 – Влияние нортриптилина и будесонида на секрецию провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками крови пациентов с ХОБЛ

Выводы:

1. В ходе произведенной работы изучили влияние нортриптилина на секрецию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ТСЛП и ФИММ.
2. Оценили воздействие будесонида на продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ТСЛП и ФИММ.
3. Изучили выработку ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ТСЛП и ФИММ при совместном взаимодействии будесонида и нортриптилина в различных концентрациях.

Литература

1. Глобальный веб-сайт Всемирной организации здравоохранения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd> (дата обращения: 01.06.23).
2. Nsau.edu.ru [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/stu/immun/il.htm> (дата обращения: 01.06.23).