

*Пермякова А.О., Сакович М.В.*

## **ВЛИЯНИЕ НОРТРИПТИЛИНА НА ВЫРАБОТКУ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕДИАТОРОВ В НК-КЛЕТКАХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Кадушкин А.Г.*

*Кафедра биологической химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Актуальность.** Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) характеризуется прогрессирующей обструкцией дыхательных путей, которая является лишь частично обратимой, воспалительной реакцией в дыхательных путях и системными эффектами. ХОБЛ является третьей ведущей причиной смертности в мире. Основу лечения составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), однако у пациентов с ХОБЛ отмечается снижение чувствительности к стероидам естественных киллеров (НК), что препятствует проявлению основного терапевтического эффекта лекарственных препаратов.

**Цель:** оценить совместное влияние антидепрессанта нортриптилина и ГКС будесонида или их комбинации на экспрессию глюкокортикоидного рецептора  $\beta$  (ГР $\beta$ ), гистондеацетилазы 2 (ГДА2), гистонацетилтрансферазы (ГАТ), продукцию цитокинов, фосфорилирование p65 NF- $\kappa$ B и p38 митоген-активированной протеинкиназы (p38 МАПК) в НК-клетках (CD3-CD56+) крови пациентов с ХОБЛ.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовал 21 пациент с ХОБЛ. Цельную кровь смешивали в стерильных пробирках с равным объемом культуральной среды RPMI 1640, обогащённой 10% инактивированной фетальной телячьей сывороткой. Затем клетки инкубировали в присутствии или отсутствии нортриптилина (1 и 10 мкМ), будесонида (10 нМ) или их комбинаций в течение 1 часа. После инкубации лейкоциты стимулировали форбол-миристат-ацетатом (ФМА, 50 нг/мл) и иономицином (1 мкг/мл). Для ингибирования секреции цитокинов добавляли брэфельдин А (10 мкг/мл). Внутриклеточную продукцию цитокинов НК-клетками крови оценивали методом проточной цитометрии. Идентификацию клеток проводили с использованием моноклональных антител, конъюгированных с флуорохромами, специфичных к CD45, CD3, CD56, интерлейкину 4 (ИЛ-4), ИЛ-8, интерферону  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ГДА2, ГАТ, p38 МАПК и поликлональных антител к ГР $\beta$ . Обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Kaluza Analysis и пакета статистического анализа данных GraphPad Prism (версия 7.00).

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что будесонид подавлял продукцию ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$ , но не влиял на фосфорилирование p38 МАПК и p65 NF- $\kappa$ B в НК-клетках. Инкубация клеток цельной крови с будесонидом не оказывала влияния на экспрессию ГР $\beta$ . Нортриптилин 10 мкМ снижал синтез ИЛ-4, ИЛ-8 и ИФН $\gamma$  в НК-клетках пациентов с ХОБЛ. Нортриптилин самостоятельно не изменял экспрессию ГДА2, но значительно ослаблял экспрессию ГАТ, ГР $\beta$  и снижал фосфорилирование p38 МАПК и p65 NF- $\kappa$ B в CD3-CD56+ клетках. В концентрации 1 мкМ нортриптилин только снижал продукцию ИЛ-4 в НК-клетках и не оказывал влияния на экспрессию ГР $\beta$ . Инкубация клеток цельной крови с комбинацией нортриптилина 10 мкМ и будесонида значительно снижала экспрессию ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ГАТ, ГР $\beta$ , подавляла фосфорилирование p38 МАПК и p65 NF- $\kappa$ B в НК-клетках по сравнению с влиянием одного будесонида. Совместное применение нортриптилина 1 мкМ и будесонида привело к снижению продукции ИЛ-4 и ИЛ-8 в НК-клетках пациентов с ХОБЛ. Комбинация нортриптилина (от 1 мкМ до 10 мкМ) с будесонидом повышала процент НК-клеток, экспрессирующих ГДА2.

**Выводы:** нортриптилин усиливает противовоспалительное действие будесонида на продукцию ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$  НК-клетками пациентов с ХОБЛ. Нортриптилин может усиливать эффекты ГКС путём изменения экспрессии ГАТ, ГДА2, ГР $\beta$ , p38 МАПК. Полученные данные являются убедительным обоснованием использования нортриптилина с будесонидом для лечения пациентов с ХОБЛ.