

**СЕКРЕЦИЯ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ КРОВИ
ПОД ВЛИЯНИЕМ НОРТРИПТИЛИНА У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Калиниченко А. В., Горох М. П., Кадушкин А. Г.

*Белорусский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, г. Минск, пр.оспект Дзержинского, д. 83, 220083
E-mail: annavk887@gmail.com*

В статье изучены индивидуальные и совместные влияния 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, цитокины.

**CYTOKINE SECRETION BY BLOOD CELLS UNDER
THE INFLUENCE OF NORTRIPTYLINE IN PATIENTS
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Kalinichenko A. V., Gorokh M. P., Kadushkin A. G.

*Belarusian State Medical University
Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinsky Avenue, 83, 220083
E-mail: annavk887@gmail.com*

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).

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, nortriptyline, cytokines.

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 устраняет резистентность к кортикостероидам.

Целями настоящей работы являлось выявление потенциальных синергетических противовоспалительных эффектов нортриптилина и кортикостероидов в отношении синтеза цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови пациентов с ХОБЛ и молекулярные механизмы, лежащие в основе их действия.

В ходе проведения данной работы венозную кровь 30 пациентов, страдающих ХОБЛ, забирали 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 планшет 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 иммуоферментного 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.

Говоря о результатах научной работы, стоит отметить, что цитокины — это белки и пептиды, вырабатываемые, главным образом, клетками иммунной системы. Основная функция — обеспечение межклеточных взаимодействий. Однако при высокой концентрации они могут спровоцировать развитие повышенного воспалительного ответа.

В работе мы рассматривали участие определенных интерлейкинов в воспалительной реакции, возникающей 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 колоние-стимулирующих 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.

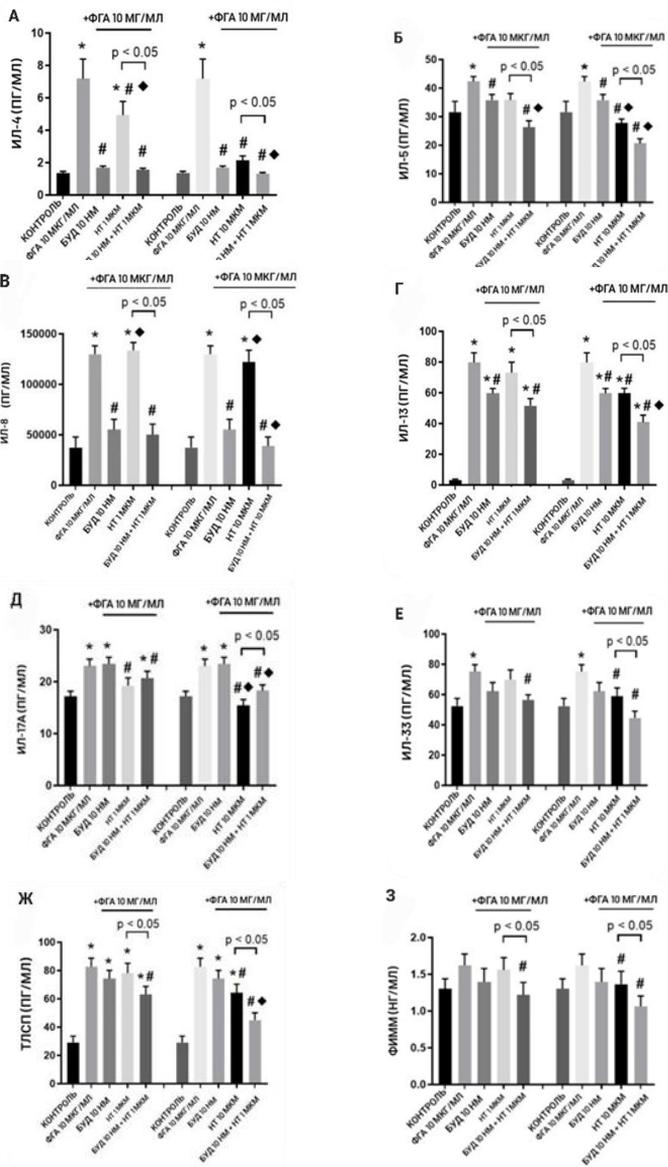
ИЛ-17А является провоспалительным цитокином, основная функция которого — повышение секреции ИЛ-6 и ИЛ-8, гранулоцитарного простагландина и увеличение активности фибробластов.

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

ТСП 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 апостериорным тестом Тьюки: $*p < 0,05$ относительно контроля (клетки, культивированные без ФГА и препаратов); $\#p < 0,05$ относительно ФГА в концентрации 10 мкг/мл; $tp < 0,05$ относительно будесонида в концентрации 10 нМ.



Влияние нортриптилина и будесонида на секрецию провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками крови пациентов с ХОБЛ

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.

В ходе произведенной работы раскрыли понятие ХОБЛ и рассмотрели её патологическое влияние на организм, произвели работу по выявлению взаимодействия нортриптилина и кортикостероидов. Результаты настоящей работы демонстрируют, что кортикостероиды взаимодействуют с нортриптилином по принципу синергизма и вместе способствуют снижению воспалительной реакции. Выявленное взаимодействие нортриптилина и кортикостероидов дает основания для совместного использования этих препаратов при лечении пациентов с ХОБЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения : глобальный веб-сайт. — URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (дата обращения: 01.06.2023).
2. Nsau.edu.ru. — URL: <https://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/stu/immun/il.htm> (дата обращения: 01.06.2023).

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО «МАРИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Медицинский институт

МЕДИЦИНА:
от науки к практике
MEDICINE:
From Science to Practic

Сборник статей
II Международной научно-практической конференции
(26–28 октябрь 2023 г., Йошкар-Ола)
The II International Scientific and Practical Conference
(October 26–28, 2023, Yoshkar-Ola)

Выпуск 2

ЙОШКАР-ОЛА
2023