

Ковальчук Е.И., Антонова А.Д.

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА СЕКРЕЦИЮ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 МОНОНУКЛЕАРАМИ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. Юркевич М.Ю.

Кафедра иммунологии

Белорусский государственный университет, г. Минск

Актуальность. Метформин представляет собой синтетический бигуанид с выраженным плеiotропным эффектом, заключающимся в регуляции углеводного и липидного обмена, оказании кардиопротективного и противоопухолевого действий, а также в подавлении окислительного стресса и системного воспаления. Метформин способен стимулировать АМФ-активируемую протеинкиназу, ингибирующую многосубъединичный комплекс mTORC1, что приводит к регуляции метаболизма глюкозы в клетках, а также к подавлению активности NF-κB-опосредованных сигнальных путей, модуляции функциональной активности иммунокомпетентных клеток, включая стимуляцию антигенпрезентирующей способности и усиление противовоспалительного ответа. Зависимость иммуномодулирующих свойств метформина от уровня гликемии *in vitro* остается недостаточно изученной. Большинство исследований проводятся на моделях у лабораторных животных или в ходе клинических наблюдений в группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В данных случаях гликемический фон варьирует достаточно широко, что затрудняет определение прямого влияния уровня глюкозы.

Цель: изучить влияние метформина на цитокинпродуцирующую способность мононуклеаров крови, культивируемых в условиях гипергликемии.

Материалы и методы. Раствор метформина гидрохлорида получали из таблетированной формы (500 мг) методом водной экстракции. Выход активного вещества составил более 90% благодаря высокой растворимости метформина (более 300 мг/мл при 25°C). Мононуклеары крови выделяли центрифугированием на градиенте плотности ($\rho=1,077$ г/см³) и культивировали в концентрации 2×10^6 клеток/мл в питательной среде RPMI-1640 с 10% эмбриональной телячьей сывороткой, 2мМ L-глутамина, 5 ммоль/л или 15 ммоль/л глюкозы в присутствии/отсутствии метформина (0,5мг/мл) при 37°C и 5% CO₂. Через 24 часа в супернатантах определяли концентрацию интерлейкина (ИЛ)-6 методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов «ВекторБест» (РФ). Результаты регистрировали на спектрофотометре «Brio» (Италия) при длине волны 450 нм. Статистический анализ проводили с использованием метода Вилкоксона в программе Statistica 8.0. Для представления полученных данных использовали показатели медианы и интерквартильный размах (25-й÷75-й процентиля).

Результаты и их обсуждение. Концентрация ИЛ-6 в супернатантах от мононуклеаров, культивируемых в среде с нормальным содержанием глюкозы, составила 472,3 (438,1÷576,3) пг/мл. Добавление в культуральную среду высоких концентраций глюкозы (15 ммоль/л) приводило к статистически значимому повышению продукции ИЛ-6 до 617,2 (598,2÷631,5) пг/мл. В присутствии водного экстракта метформина в рабочей концентрации 0,5 мг/мл уровень продукции ИЛ-6 в клеточных культурах со стандартной концентрацией глюкозы не отличался от аналогичного показателя в отсутствии лекарственного средства (493,6 (429,5÷572,1) пг/мл vs. 472,3 (438,1÷576,3) пг/мл, соответственно). Тогда как, добавление метформина к мононуклеарам, культивируемым в гипергликемических условиях, приводило к значительному снижению продукции провоспалительного ИЛ-6 до 523,2 (467,4÷576,2) пг/мл ($p<0,05$ по сравнению с аналогичными клеточными культурами в отсутствии метформина).

Выводы. В культурах мононуклеаров метформин статистически значимо снижает индуцированную гипергликемией продукцию провоспалительного ИЛ-6, не оказывая влияние на секрецию данного цитокина в условиях нормального содержания глюкозы.