

ИНГИБИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ МОМЕТАЗОНА И НОРТРИПТИЛИНА НА ПРОДУКЦИЮ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ МОНОНУКЛЕАРНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ В УСЛОВИЯХ СТИМУЛИРОВАННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Т.В. Миронова^{1*}, А.Д. Таганович¹, А.Г. Кадушкин¹, В.В. Макаревич¹, И.П. Шиловский², М.Р. Хаитов²

¹Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220083, Минск, пр-т Дзержинского, 83; *эл. почта: tomanis@mail.ru
²ГНЦ “Институт иммунологии” ФМБА России, 115522, Москва, Каширское шоссе, 24

Аллергический ринит (АР) — это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, возникающее как иммунный ответ при контакте с аллергеном. Побочные эффекты топических глюкокортикостероидов (ГКС), применяемых при лечении АР, развитие стероидорезистентности у пациентов и продолжающийся рост заболеваемости обосновывают необходимость поиска новых подходов к лечению АР. Трициклический антидепрессант нортриптилин продемонстрировал в ряде экспериментальных исследований противовоспалительные свойства, а также способность дополнять действие кортикостероидов. Целью данной работы было изучить влияние синтетического ГКС мометазона на культуру мононуклеарных клеток (МНК) пациентов с АР, сопоставив эффект с влиянием нортриптилина. МНК крови шести пациентов с АР культивировали в присутствии нортриптилина или мометазона, после чего в них стимулировали иммунный ответ (ИО) по первому, второму или семнадцатому типу путём внесения рекомбинантных белков-активаторов (IL-2, IL-25, IL-33, TSLP, IL-12, IL-1β, IL-23). По истечении 3 дней в супернатантах методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию провоспалительных цитокинов TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-8 и IL-4. Мометазон в конечной концентрации 10⁻⁸ М эффективно подавлял секрецию провоспалительных цитокинов TNF-α, IFN-γ, IL-6 и IL-8 в условиях стимуляции ИО всех типов. Аналогичное снижение секреции, хотя и менее выраженное, имело место, когда стимулированные клетки культивировались в присутствии нортриптилина. Концентрация TNF-α в среде культивирования снижалась в этих условиях как при стимуляции ИО первого, так и второго, семнадцатого типов. Уровень секреции IFN-γ уменьшался только при ИО первого и семнадцатого типов по сравнению с МНК со стимулированным ИО, которые культивировали без этого ингибитора. Уровень секреции IL-6 уменьшался только в среде культивирования клеток со стимулированным ИО первого и второго типов, а IL-8 — только в условиях стимулированного ИО первого типа. Проведённое исследование демонстрирует выраженную способность мометазона и нортриптилина подавлять секрецию провоспалительных цитокинов клетками крови, которая носит избирательный характер и зависит от типа иммунного ответа.

Ключевые слова: цитокины; секреция; клетки крови; аллергический ринит (АР)

DOI: 10.18097/PBMCR1568

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) — это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, возникающее как иммунный ответ при контакте с аллергеном. Заболевание опосредовано иммуноглобулином Е (IgE) и проявляется заложенностью носа, ринореей, чиханием и другими симптомами, существенно снижающими качество жизни людей. Распространёнными аллергенами, связанными с АР, являются клещ домашней пыли, пыльца растений, перхоть и шерсть животных, плесень и т.д. [1].

Согласно классическому представлению в механизме развития аллергического воспаления ведущая роль принадлежит клеткам Th2 и их цитокинам. Интерлейкин-4 (IL-4) является ключевым цитокином Th2, участвует в регуляции продукции антител при развёрнутом В-клеточном ответе. IL-6 продуцируется моноцитами, макрофагами,

фибробластами и клетками эндотелия и относится к профилю Th2 [1, 2].

В настоящее время эта концепция подвергается переосмыслению, поскольку в ряде случаев воздействие на компоненты иммунного ответа (ИО) второго типа не позволяет устранить аллергические симптомы. В то же время получены экспериментальные доказательства вовлечения в развитие аллергических заболеваний дыхательных путей, таких как бронхиальная астма (БА) и АР, популяций лимфоцитов Th1 и Th17, продуцирующих цитокины-участники ИО первого и семнадцатого типов [2].

ИО первого типа характеризуется доминированием клеток Th1 и их медиаторов: интерферона γ (IFN-γ), фактора некроза опухоли α (TNF-α), IL-2 и др. IFN-γ играет роль почти на всех стадиях иммунного ответа и воспаления, в частности в дифференцировке Th1 и В-клеток, активации цитотоксических CD8⁺ Т-клеток, NK-клеток,



макрофагов и нейтрофилов [2]. TNF- α способен регулировать многие иммунные процессы, опосредовать апоптоз, повышать продукцию других цитокинов и хемокинов [3].

ИО, развивающийся по Th17-типу, направлен на поддержание воспаления за счёт выработки цитокинов семейства IL-17. В развитии ИО семнадцатого типа участвуют хемокины семейства CXС. CXCL8 (IL-8) является основным цитокином, участвующим в привлечении нейтрофилов к месту повреждения или инфекции. Также IL-8 стимулирует фагоцитоз и ангиогенез [3, 4].

Эффективное лечение аллергического ринита включает в себя применение патогенетически направленной лекарственной терапии. В частности, многолетний клинический опыт применения назальных глюкокортикостероидов (ГКС), таких как мометазон, показал их высокую эффективность и безопасность при лечении сезонного и круглогодичного АР. Связываясь с глюкокортикостероидным рецептором, мометазон способствует экспрессии ряда противовоспалительных генов, подавляя синтез медиаторов воспаления. Это приводит к уменьшению содержания в зоне аллергического воспаления тучных клеток, базофилов и эозинофилов, а также к угнетению повышенной проницаемости сосудов и секреции слизи [4]. Однако при топическом назначении ГКС возможны побочные эффекты в виде раздражения слизистой оболочки носа, жжения в носу, носовых кровотечений, кандидоза слизистой оболочки [5]. Некоторые пациенты с АР оказываются мало восприимчивы к такому виду терапии ввиду развития у них стероидорезистентности [6, 7].

Продолжающийся рост заболеваемости приводит к необходимости поиска новых подходов к лечению АР и более глубокого изучения механизмов развития воспалительного процесса при этом заболевании. Необходимы средства, способствующие повышению чувствительности к ГКС, а также обладающие антиоксидантными свойствами, поскольку образование свободных радикалов является одним из факторов развития АР [8].

Нортриптилин — трициклический антидепрессант и основной активный метаболит другого трициклического антидепрессанта — амитриптилина, относящегося к ингибиторам обратного захвата норадреналина и серотонина. Этот препарат используется для лечения депрессии, тревоги и никотиновой зависимости [9, 10]. Он продемонстрировал противовоспалительные свойства, а также способность дополнять действие кортикостероидов [11–13]. Показано, что он подавляет продукцию IL-4, IL-8, TNF- α и IFN- γ в клетках крови, относящихся к естественным киллерам (NK) у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) [14]. Эффект нортриптилина достигается за счёт увеличения экспрессии гистондеацетилазы 2 (ГДА2), что, в свою очередь, приводит к ингибированию транскрипции генов, кодирующих провоспалительные белки [12]. Сочетанное использование кортикостероидов и нортриптилина позволяет замедлить внутриклеточную

передачу сигналов через p38 МАПК и, как следствие, подавить выработку провоспалительных белков [12]. Но p38 МАПК также нарушает функцию глюкокортикоидного рецептора (ГР) путём фосфорилирования в области Ser226, что замедляет его связывание с гормоном и последующую транслокацию в ядро [14, 15]. В результате ГР теряет способность ингибировать транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные белки.

Исследований, включающих применение нортриптилина у пациентов, страдающих АР, не проводилось. Целью нашего исследования было изучить влияние мометазона на культуру мононуклеарных клеток (МНК) пациентов с АР, сопоставив эффект с влиянием нортриптилина.

МЕТОДИКА

В исследование было включено шесть пациентов с АР (2 мужчин и 4 женщины, 19–22 года). Для получения культур клеток у пациентов забирали венозную кровь из локтевой вены утром натощак в объёме 30 мл в пробирки с гепарином натрия (РУП “Белмедпрепараты”, Беларусь) в концентрации 10 ЕД/мл в качестве антикоагулянта. Из образцов крови выделяли МНК путём центрифугирования (30 мин, 400 g) в градиенте плотности 1,077 с использованием раствора Lymphosep (“Biowest”, Франция). Клетки ресуспендировали в концентрации 10^6 клеток/мл в культуральной среде RPMI 1640 (“Capricorn Scientific”, Германия) с 10% (по объёму) фетальной бычьей сывороткой (“Capricorn Scientific”), 2 mM глутамином, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (“Capricorn Scientific”).

В лунки 96-луночного планшета помещали 2×10^5 клеток и культивировали их в присутствии мометазона (10^{-8} M) или нортриптилина (5 мкM). ИО первого, второго и семнадцатого типов стимулировали через 1 ч после внесения ингибиторов путём добавления в среду культивирования рекомбинантных белков (тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), IL-12, IL-23 производства “Prospec Bio” (Израиль); IL-1 β , IL-2, IL-25, IL-33 производства “Biolegend” (США): IL-12 (5 нг/мл) и IL-2 (20 Ед/мл) (для стимуляции ИО первого типа), IL-25 (50 нг/мл), IL-33 (50 нг/мл), TSLP (50 нг/мл) и IL-2 (20 Ед/мл) (для стимуляции ИО второго типа), IL-1 β (50 нг/мл) и IL-23 (50 нг/мл) (для стимуляции ИО семнадцатого типа)). По истечении 3 суток культивирования клеток супернатанты отбирали автоматическим дозатором, центрифугировали (5 мин, 400 g) и хранили до использования при температуре -70°C . В них методом иммуоферментного анализа определяли концентрацию IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α и IFN- γ с помощью наборов реагентов “Вектор Бест” (Россия).

Статистическую обработку данных проводили в программе MedCalc (“MedCalc Software Ltd”, Бельгия) методами непараметрической статистики (критерий Краскела-Уолиса). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В эксперименте со стимулированным ИО первого типа культивирование МНК в присутствии мометазона сопровождалось статистически достоверным снижением концентрации TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8 в среде культивирования. В свою очередь, культивирование стимулированных МНК в присутствии нортриптилина также сопровождалось уменьшением концентрации TNF- α , IFN- γ , IL-6 и IL-8 в среде культивирования. Наиболее выраженным оказалось снижение уровня TNF- γ (на 65,5%, медиана 10,2 пг/мл), а наименее выраженным — уровня IFN- γ (на 43,0%, медиана 95,4 пг/мл) (рис. 1). Концентрация IL-4 в среде культивирования клеток в обоих случаях имела лишь тенденцию к снижению.

В условиях предварительной стимуляции ИО второго типа мометазон статистически достоверно снизил в среде культивирования МНК концентрацию TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8 и IL-4. Менее выраженным, по сравнению с другими цитокинами, было снижение уровня IL-4. В этих же условиях нортриптилин существенно уменьшил концентрацию только TNF- α (на 35,0%, медиана 29,9 пг/мл) и IL-6 (на 45,0%, медиана 125,7 пг/мл) (рис. 2).

В условиях стимулированного ИО семнадцатого типа присутствие мометазона в среде культивирования клеток сопровождалось существенным уменьшением концентрации TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8. Наиболее выраженным было снижение уровня IL-6 (на 93,9%, медиана 535,0 пг/мл). Уровень IL-4

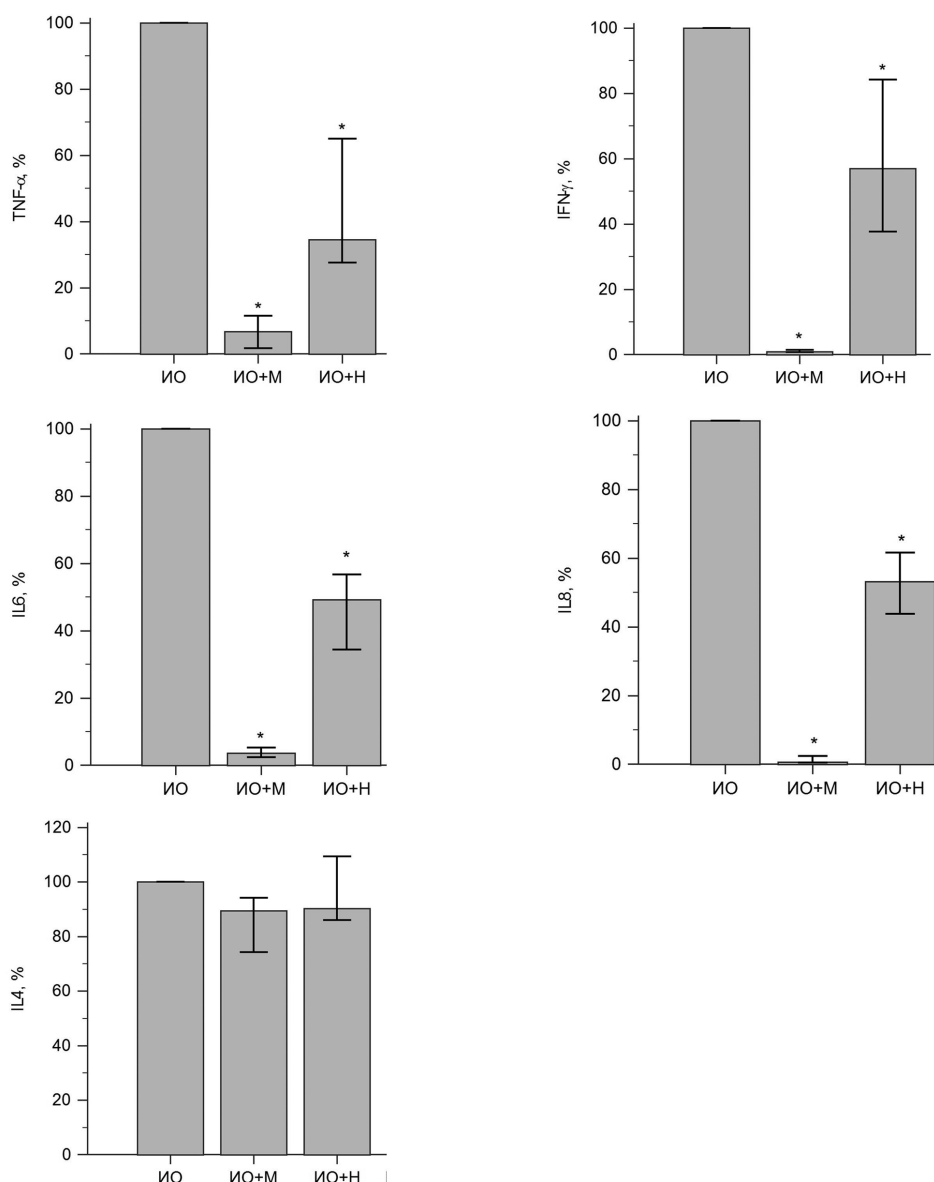


Рисунок 1. Влияние мометазона и нортриптилина на секрецию TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8 и IL-4 МНК периферической крови в условиях стимулирования ИО первого типа. Здесь, а также на рисунках 2 и 3 результаты выражены в % от концентрации цитокинов в пробах со стимулированным ИО без добавления мометазона или нортриптилина и представлены как медиана \pm межквартильный размах; ИО – МНК крови стимулировали комплексом (IL-25+, IL-33+, TSLP+), ИО+М – стимулированные МНК культивировали в присутствии мометазона (10^{-8} М), ИО+Н – стимулированные МНК культивировали в присутствии нортриптилина (5 мкМ); * – разница достоверна относительно ИО ($p < 0,05$).

демонстрирует лишь незначительную тенденцию к уменьшению. Присутствие в культуральной среде нортриптилина сопровождалось статистически достоверным понижением концентрации TNF- α (на 27,2%, медиана 53,8 пг/мл) и IFN- γ (на 34,0%, медиана 65,7 пг/мл) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мометазон относится к ГКС для ингаляционного и интраназального применения. Механизм его противоаллергического и противовоспалительного действия обусловлен способностью ингибировать высвобождение медиаторов воспаления [16]. Результаты проведённого нами исследования показали, что мометазон в культуре мононуклеарных клеток крови действительно снижает концентрацию секретируемых провоспалительных цитокинов

клетками пациентов с АР. Аналогичные данные ранее были получены другими авторами на культурах эпителиальных клеток носовой полости [17].

В экспериментах, в ходе которых стимулировали ИО второго типа, эффект мометазона был более выраженным, чем в экспериментах, в которых стимулировали ИО первого и семнадцатого типов. Наименее выраженное действие мометазон оказал на секрецию цитокинов в условиях стимулированного ИО семнадцатого типа. Цитокины ИО семнадцатого типа связывают с развитием стероидорезистентности при БА [18]. Было показано, что применение кортикостероидов недостаточно эффективно в тех случаях, когда воспаление поддерживается за счёт активации компонентов ИО семнадцатого типа, действие которых направлено на активацию нейтрофилов [19].

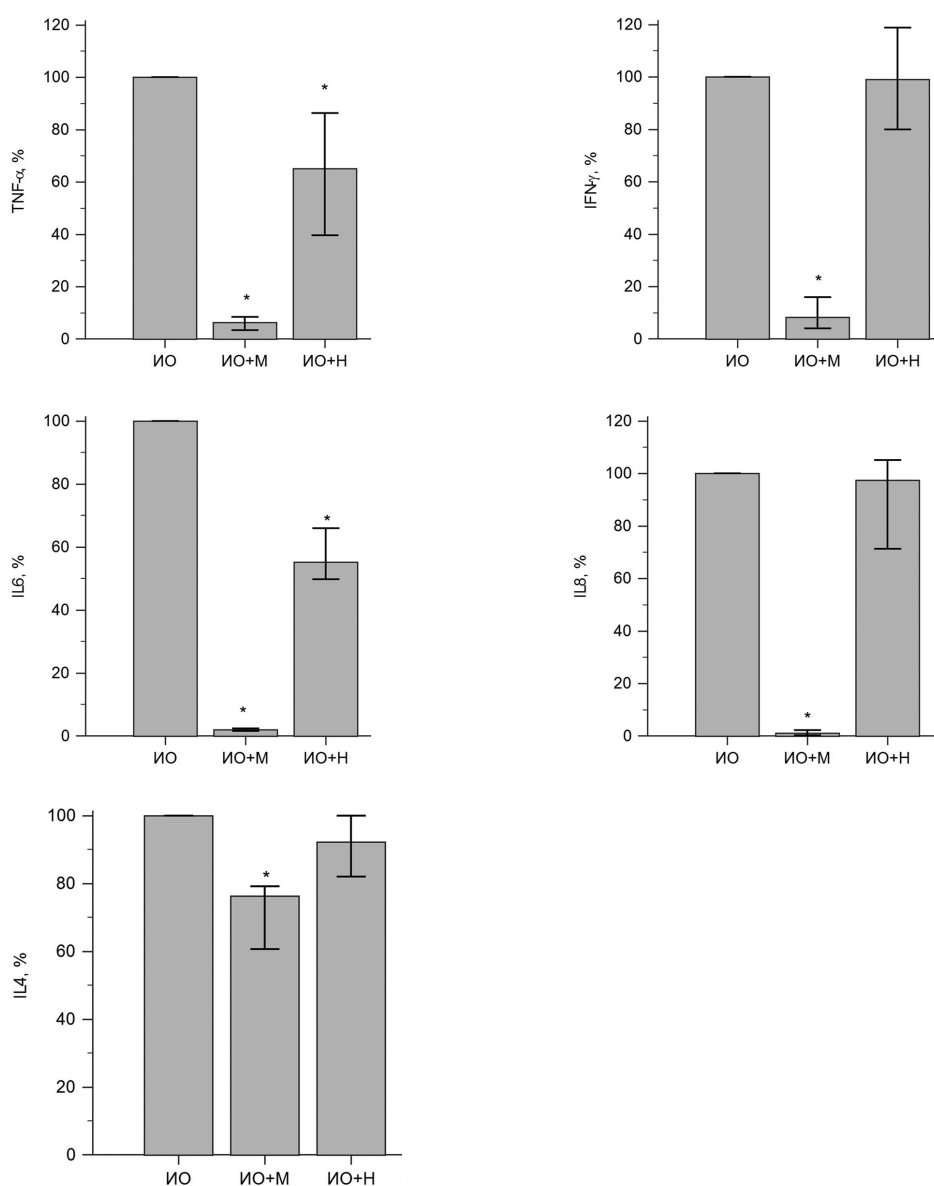


Рисунок 2. Влияние мометазона и нортриптилина на секрецию TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8 и IL-4 МНК периферической крови в условиях стимулирования ИО второго типа. ИО – МНК крови стимулировали комплексом (IL-2+, IL-12+), ИО+М – стимулированные МНК культивировали в присутствии мометазона, ИО+Н – стимулированные МНК культивировали в присутствии нортриптилина; * – разница статистически достоверна относительно ИО ($p < 0,05$).

ЦИТОКИНЫ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ

В нейтрофилах образуются биологически активные соединения, которые опосредуют воспаление дыхательных путей. К ним относятся матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9), нейтрофильная эластаза, α -дефензин, трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1) и активные формы кислорода (АФК). Они поддерживают миграцию эозинофилов и участвуют в первом контакте предшественников антиген-специфических Т-клеток с антигеном (праймирование Т-клеток) [20]. Длительное высвобождение нейтрофильной эластазы и свободных радикалов повреждает эпителий и, скорее всего, оно ответственно за вазомоторные симптомы, характерные для АР. Кроме того, изменение генерации АФК нейтрофилами крови способно индуцировать дисбаланс оксидантов и антиоксидантов, также приводящий к повреждению тканей [21].

Присутствие нортриптилина в среде культивирования стимулированных МНК также сопровождалось снижением секреции ими цитокинов TNF- α , IFN- γ , IL-6 и IL-8 по сравнению с клетками, которые культивировали без нортриптилина. Такое явление наблюдали в условиях стимуляции ИО первого, второго и семнадцатого типов. В наибольшей степени снизился уровень секретированных TNF- α , IFN- γ , IL-6 и IL-8 в ответ на стимуляцию ИО первого типа.

Провоспалительные цитокины IFN- γ и TNF- α , как известно, способствуют обострению аллергических заболеваний за счёт того, что они стимулируют продукцию хемокинов семейства СХС и других провоспалительных цитокинов. Те, в свою очередь, активируют нейтрофилы и эозинофилы [22]. Аналогичные

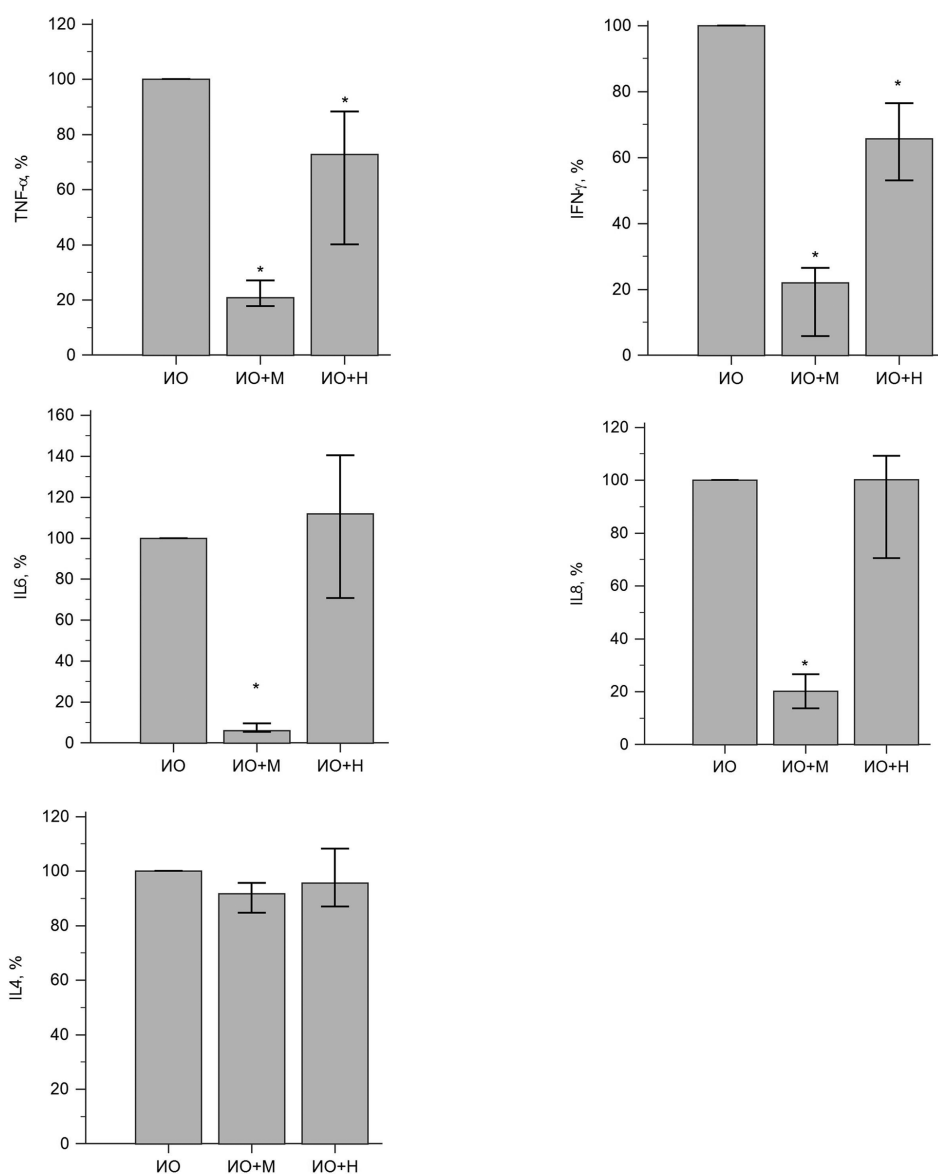


Рисунок 3. Влияние мометазона и нортриптилина на секрецию TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8 и IL-4 МНК периферической крови в условиях стимулирования ИО семнадцатого типа. ИО – МНК крови стимулировали комплексом (IL-1 β +, IL-23+), ИО+М – стимулированные МНК культивировали в присутствии мометазона, ИО+Н – стимулированные МНК культивировали в присутствии нортриптилина; * – разница статистически достоверна относительно ИО ($p < 0,05$).

результаты были получены при обследовании пациентов с ХОБЛ. Добавление нортриптилина в питательную среду культивируемых МНК из периферической крови таких пациентов привело к снижению компонентов ИО первого типа [15].

Как и мометазон, нортриптилин оказался наименее эффективен в подавлении секреции цитокинов в условиях стимулированного ИО семнадцатого типа, хотя концентрации TNF- α и IFN- γ были достоверно ниже, чем в опытах, где клетки культивировали без нортриптилина. Th17 и секретируемые ими цитокины семейства IL-17 активируют широкий спектр эффекторных клеток, вовлечённых в поддержание воспаления. В частности, IL-17A и IL-17F стимулируют в эпителиальных клетках дыхательных путей синтез провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6) и хемокинов (CXCL1, IL-8), которые рекрутируют и активируют нейтрофилы [22]. Вероятно, аналогичные механизмы обуславливают вовлечение компонентов ИО семнадцатого типа в развитие аллергического воспаления дыхательных путей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мометазон и нортриптилин проявили выраженную способность к снижению уровня участников аллергического воспаления, секретируемых стимулированными МНК. Мометазон обладает гораздо более выраженной способностью к такому ингибированию по сравнению с нортриптилином. То есть, достигнутый эффект гормона в подавлении ИО всех типов не вызывает сомнения в избранной концентрации. Однако полученная разница с нортриптилином наводит на мысль о том, что внесение в культуральную среду мометазона может не вполне адекватно отражать концентрацию его в организме.

С целью приблизить условия экспериментального исследования *in vitro* в культуре клеток к состоянию *in vivo*, изучаются дозозависимые эффекты мометазона *in vitro* в достаточно широком диапазоне концентраций от 10^{-11} М до 10^{-5} М [17, 23]. В данной работе мы использовали конечную его концентрацию 10^{-8} М. Поскольку мометазон относится к топическим ГКС и используется для местного применения в носовой полости, его концентрация в плазме крови составляет 20–50 пг/мл (соответствует 10^{-10} М) [16]. Это на два порядка меньше концентрации глюкокортикоида, применявшейся в нашем исследовании. В последующем мы планируем сопоставить действие мометазона на культуру с меньшей концентрацией, ожидая менее выраженного эффекта на концентрацию секретированных цитокинов с тем, чтобы приблизить его к реальным значениям в организме пациентов с АР.

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Мометазон в конечной концентрации 10^{-8} М эффективно подавляет секрецию провоспалительных цитокинов TNF- α , IFN- γ , IL-6 и IL-8, вызванную ИО первого, второго и семнадцатого типов.

2. Присутствие в среде культивирования МНК нортриптилина в условиях активации ИО первого, второго и семнадцатого типов снижает секрецию TNF- α , при активации ИО первого и второго типов — секрецию IL-6; ИО первого и семнадцатого типов — секрецию IFN- γ , а при стимулировании ИО первого типа — секрецию IL-8.

3. Выраженность эффекта подавления секреции провоспалительных цитокинов под влиянием мометазона в использовавшейся конечной концентрации 10^{-8} М существенно выше, чем под влиянием нортриптилина.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-45-10031).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование было одобрено Комитетом по биомедицинской этике Белорусского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 31.08.2023). Все испытуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании и использовании их биоматериала.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Li P., Tsang M.S.-M., Kan L.L.-Y., Hou T., Hon S.S.-M., Chan B.C.-L., Chu I.M.-T., Lam C.W.-K., Leung P.-C., Wong C.-K. (2022) The immuno-modulatory activities of pentaherbs formula on ovalbumin-induced allergic rhinitis mice via the activation of Th1 and Treg cells and inhibition of Th2 and Th17 cells. *Molecules*, **27**(1), 239. DOI: 10.3390/molecules27010239
- Просекова Е.В., Долгополов М.С., Сабыныч В.А. (2020) Полиморфизм генов, спонтанная и индуцированная продукция клетками периферической крови интерлейкина 4 и интерферона гамма при бронхиальной астме у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*, **4**(1), 10–14. [Prosekova E.V., Dolgoplov M.S., Sabynych V.A. (2020) Gene polymorphism, spontaneous and induced production of interleukin 4 and interferon gamma by peripheral blood cells in children with asthma. *Russian Medical Review*, **4**(1), 10–14.] DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-10-14
- Yang T., Li Y., Lyu Z., Huang K., Corrigan C.J., Ying S., Wang W., Wang C. (2017) Characteristics of proinflammatory cytokines and chemokines in airways of asthmatics: relationships with disease severity and infiltration of inflammatory cells. *Chin. Med. J.*, **130**(17), 2033–2040. DOI: 10.4103/0366-6999.213428
- Павлова К.С. (2013) Аллергический ринит. *Медицинский Совет*, **1**, 89–96. [Pavlova K.S. (2013) Allergic rhinitis. *Medical Council*, **1**, 89–96.] DOI: 10.21518/2079-701X-2013-1-89-96

5. *Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф.* (2009) Иммунные реакции слизистой оболочки носа: цитологическая диагностика, методы лечения. *Consilium Medicum*, **11**(11), 30–33. [*Arefieva N.A., Aznabaeva L.F.* (2009) Immune reactions of the nasal mucosa: cytological diagnostics, treatment methods. *Consilium Medicum*, **11**(11), 30–33.]
6. *Yang G., Suo L.-M., Geng X.-R., Zeng X.-H., Liu J.-Q., Liu Z.-Q., Li M., Chen Y.-R., Hong J.-Y., Xue J.-M., Yang P.-C.* (2022) An eosinophil-Sos1-RAS axis licenses corticosteroid resistance in patients with allergic rhinitis. *Immunobiology*, **227**(3), 152215. DOI: 10.1016/j.imbio.2022.152215
7. *Ohta N., Noguchi N., Takahashi T., Suzuki T., Kakuta R., Suzuki Y., Awataguchi T., Suzuki T., Takahashi Y., Shoji F., Wada K., Kawano T., Ono I., Kusano Y., Miyasaka T., Osafune H., Matsutani S., Yaginuma Y., Ishida Y., Saito Y., Yamazaki M., Ikeda R.* (2018) The expression of 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase in severe allergic rhinitis. *Otolaryngol. Pol.*, **73**(2), 18–22. DOI: 10.5604/01.3001.0012.6143
8. *Han M., Lee D., Lee S.H., Kim T.H.* (2021) Oxidative stress and antioxidant pathway in allergic rhinitis. *Antioxidants*, **10**(8), 1266. DOI: 10.3390/antiox10081266
9. *Howes S., Hartmann-Boyce J., Livingstone-Banks J., Hong B., Lindson N.* (2020) Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **4**(4), CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub5
10. *Gillman P.K.* (2007) Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br. J. Pharmacol.*, **151**(6), 737–748. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707253
11. *Kadushkin A., Tahanovich A., Movchan L., Levandovskaya O., Shman T.* (2021) Nortriptyline enhances corticosteroid sensitivity of blood T cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Physiol. Pharmacol.*, **72**(5), 793–805. DOI: 10.26402/jpp.2021.5.14
12. *Mercado N., To Y., Ito K., Barnes P.J.* (2011) Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase- δ . *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **337**(2), 465–470. DOI: 10.1124/jpet.110.175950
13. *Lehár J., Krueger A.S., Avery W., Heilbut A.M., Johansen L.M., Price E.R., Rickles R.J., Short G.F. 3rd, Staunton J.E., Jin X., Lee M.S., Zimmermann G.R., Borisy A.A.* (2009) Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity. *Nat. Biotechnol.*, **27**(7), 659–666. DOI: 10.1038/nbt.1549
14. *Kadushkin A.G., Tahanovich A.D., Movchan L.V., Dziadzichkina V.V., Levandovskaya O.V., Shman T.V.* (2022) Nortriptyline overcomes corticosteroid resistance in NK and NKT-like cells from peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Research Results in Pharmacology*, **8**(1), 59–70. DOI: 10.3897/rppharmacology.8.75467
15. *Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Ходосовская Е.В., Колесникова Т.С.* (2023) Подавление продукции провоспалительных цитокинов в естественных киллерах крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием нортиптилина. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, **21**(1), 32–39. [*Kadushkin A.G., Tahanovich A.D., Khodosovskaya E.V., Kolesnikova T.S.* (2023) Suppression of pro-inflammatory cytokine production in peripheral blood natural killer cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease by nortriptyline. *Journal of Grodno State Medical University*, **21**(1), 32–39.] DOI: 10.25298/2221-8785-2023-21-1-32-39
16. *Hochhaus G.* (2008) Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of mometasone furoate nasal spray: potential effects on clinical safety and efficacy. *Clin Ther.*, **30**(1), 1–13. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.01.005
17. *Mullol J., de Borja Callejas F., Martínez-Antón M.A., Méndez-Arancibia E., Alobid I., Pujols L., Valero A., Picado C., Roca-Ferrer J.* (2011) Mometasone and desloratadine additive effect on eosinophil survival and cytokine secretion from epithelial cells. *Respir. Res.*, **12**(1), 23. DOI: 10.1186/1465-9921-12-23
18. *Schiffer M., Peters K., Peters M.* (2022) Comparison of airway remodeling in two different endotypes of allergic asthma. *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, **83**(7), 714–725. DOI: 10.1159/000522189
19. *Симбирцев А.С.* (2021) Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *РМЖ. Медицинское обозрение*, **5**(1), 32–37. [*Simbirsev A.S.* (2021) Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *Russian Medical Inquiry*, **5**(1), 32–37.] DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37
20. *Arebro J., Ekstedt S., Hjalmarsson E., Winqvist O., Kumlien Georén S., Cardell L.-O.* (2017) A possible role for neutrophils in allergic rhinitis revealed after cellular subclassification. *Sci. Rep.*, **7**, 43568. DOI: 10.1038/srep43568
21. *Lavinskiene S., Jeroch J., Malakauskas K., Bajoruniene I., Jackute J., Sakalauskas R.* (2012) Peripheral blood neutrophil activity during *Dermatophagoides pteronyssinus*-induced late-phase airway inflammation in patients with allergic rhinitis and asthma. *Inflammation*, **35**(4), 1600–1609. DOI: 10.1007/s10753-012-9475-0
22. *Миронова Т.В., Таганович А.Д., Кадушкин А.Г., Макаревич В.В., Шиловский И.П., Хаитов М.Р.* (2024) Роль компонентов иммунного ответа первого и семнадцатого типов в развитии аллергических заболеваний дыхательной системы. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*, **79**(4), 280–286. [*Mironova T.V., Tahanovich A.D., Kadushkin A.G., Makarevich V.V., Shilovsky I.P., Khaitov M.R.* (2024) The role of immune response components of the first and seventeenth types in the development of allergic diseases of the respiratory system. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 16. Biologiya*, **79**(4), 280–286.] DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-4-11
23. *Zhang N., van Crombruggen K., Holtappels G., Lan F., Katotomichelakis M., Zhang L., Högger P., Bachert C.* (2014) Suppression of cytokine release by fluticasone furoate vs. mometasone furoate in human nasal tissue *ex-vivo*. *PLOS One*, **9**(4), e93754. DOI: 10.1371/journal.pone.0093754

Поступила в редакцию: 07.04.2025.
 После доработки: 13.06.2025.
 Принята к печати: 01.07.2025.

THE INHIBITORY EFFECT OF MOMETASONE AND NORTRIPTYLINE ON THE PRODUCTION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES BY BLOOD MONONUCLEAR CELLS OF PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS UNDER CONDITIONS OF STIMULATED IMMUNE RESPONSE

T.V. Mironova^{1}, A.D. Tahanovich¹, A.G. Kadushkin¹, V.V. Makarevich¹, I.P. Shilovskiy², M.R. Khaitov²*

¹Belarusian State Medical University,
83 Dzerzhinski ave., Minsk, 220083 Republic of Belarus; *e-mail: tomanis@mail.ru

²NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522 Russia

Allergic rhinitis (AR) is a chronic inflammatory disease of the nasal mucosa; it develops when the immune system reacts to an allergen. Side effects of topical glucocorticosteroids (GCS) used for AR treatment, the development of steroid resistance in patients and the continuing increase in morbidity explain the clear need to search for new approaches for AR treatment. The tricyclic antidepressant nortriptyline has demonstrated anti-inflammatory properties in a number of experimental studies, as well as its ability to complement the action of corticosteroids. The aim of this study was to compare the effects of nortriptyline and the synthetic GCS mometasone on the culture of mononuclear cells (MNC) of AR patients. Blood MNCs from six AR patients were cultured in the presence of nortriptyline or mometasone, and then type 1, type 2, or type 17 immune response (IR) were stimulated by adding recombinant activator proteins (IL-2, IL-25, IL-33, TSLP, IL-12, IL-1 β , IL-23). After 3 days, concentrations of proinflammatory cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, and IL-4 were determined in cell supernatants by enzyme immunoassay. Mometasone final concentration 10⁻⁸ M effectively suppressed the secretion of proinflammatory cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-6, and IL-8 under conditions of stimulation of IR of all types. A similar decrease in secretion, although less pronounced, occurred when stimulated cells were cultured in the presence of nortriptyline. The concentration of TNF- α in the culture medium decreased under these conditions both with stimulation of type 1, type 2, and type 17 IR. The level of IFN- γ secretion decreased only in the case of type 1 and type 17 IR as compared to MNCs with the stimulated IR, which were cultured without this inhibitor. The level of IL-6 secretion decreased only in the culture medium of cells with stimulated type 1 and type 2 IR and IL-8 secretion decreased only under conditions of stimulated type 1 IR. This study has shown that mometasone and nortriptyline are able to suppress the secretion of proinflammatory cytokines by blood cells; their effect is selective and depends on the IR type.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Keywords: cytokines; secretion; blood cells; allergic rhinitis (AR)

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation, project No. 23-45-10031.

Received: 07.04.2025; revised: 13.06.2025; accepted: 01.07.2025.