

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНАЗ НА СЕКРЕЦИЮ  
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ МОНОНУКЛЕАРНЫМИ  
КЛЕТКАМИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ**

**В.В. Макаревич, А.Г. Кадушкин, А.Д. Таганович, Т.С. Колесникова, О.В.  
Дядичкина, О.В. Левандовская, И.П. Шиловский, М.Р. Хаитов**

Докладчик:  
старший преподаватель кафедры  
биологической химии  
Макаревич Василина Вадимовна

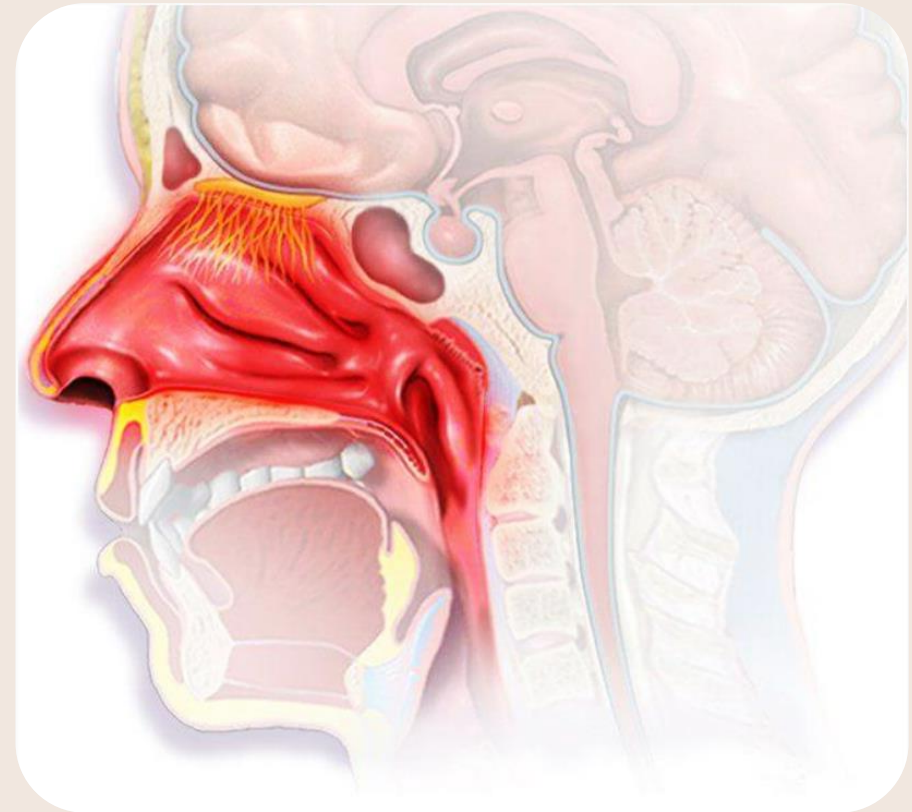
# АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

– это IgE-опосредованное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, развивающееся под воздействием аллергенов.

При аллергическом рините (АР) происходит накопление эозинофилов и тучных клеток в слизистой оболочке носа, что сопровождается ее воспалением и повышением уровня аллерген-специфического IgE в сыворотке крови.

Для АР характерны заложенность и зуд в полости носа и/или ринорея, чихание.

К наиболее распространенным факторам риска развития АР относят контакт с пылью растений, клещами домашней пыли, эпидермальными аллергенами животных и плесневых грибов.



# АКТУАЛЬНОСТЬ

В зависимости от региона от 10 до 40% населения различных стран страдают АР. При этом наблюдается ежегодный рост числа пациентов с данным заболеванием.\*

Показано, что АР может развиваться и при наличии у пациентов других аллергических заболеваний.\*\*

## Аллергический ринит и сопутствующая патология



\* Шиленкова В.В., Лопатин А.С. Аллергический ринит и качество жизни. *Российская ринология*. 2019.

\*\* Bousquet J. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *Allergy*, 2008.

# АКТУАЛЬНОСТЬ

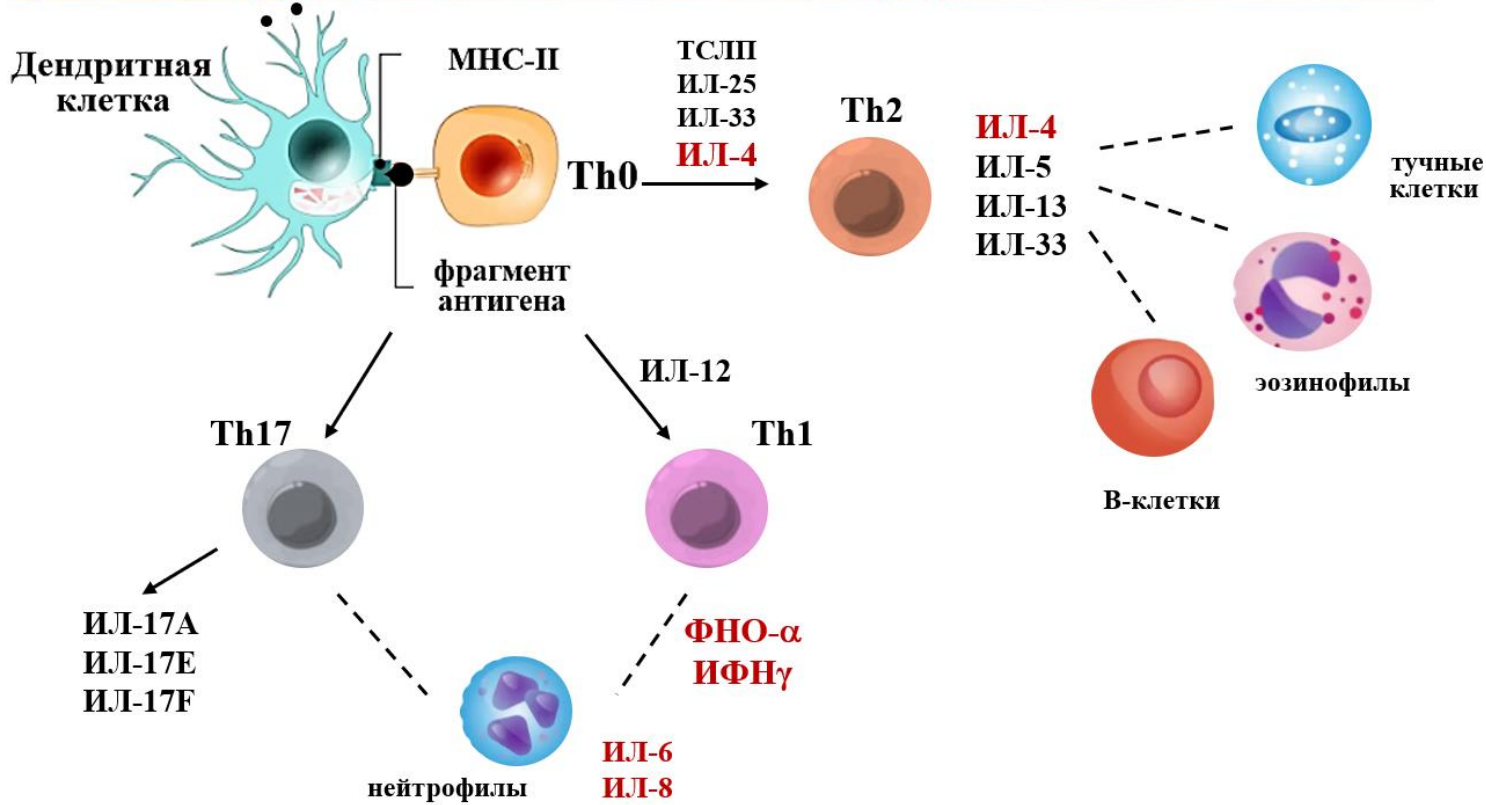
Несмотря на существующие методы терапии АР, сохраняется проблема низкой эффективности лекарственных средств и развития побочных эффектов.\* Поэтому на сегодняшний день поиск альтернативных подходов к лечению АР является актуальным.

Поскольку формирование воспалительной реакции при АР сопровождается активацией ферментов протеинкиназ с последующей секрецией медиаторов воспаления\*\*, то использование ингибиторов протеинкиназ может оказаться эффективным подходом к лечению пациентов с данным заболеванием.

\* Yang G., Suo L.M., Geng X.R., et al. An eosinophil-Sos1-RAS axis licenses corticosteroid resistance in patients with allergic rhinitis. *Immunobiology*. 2022

\* Klimek, L., Casper, I., Bergmann, K.C. *et al.* Therapy of allergic rhinitis in routine care: evidence-based benefit assessment of freely combined use of various active ingredients. *Allergo J Int* 29. 2020

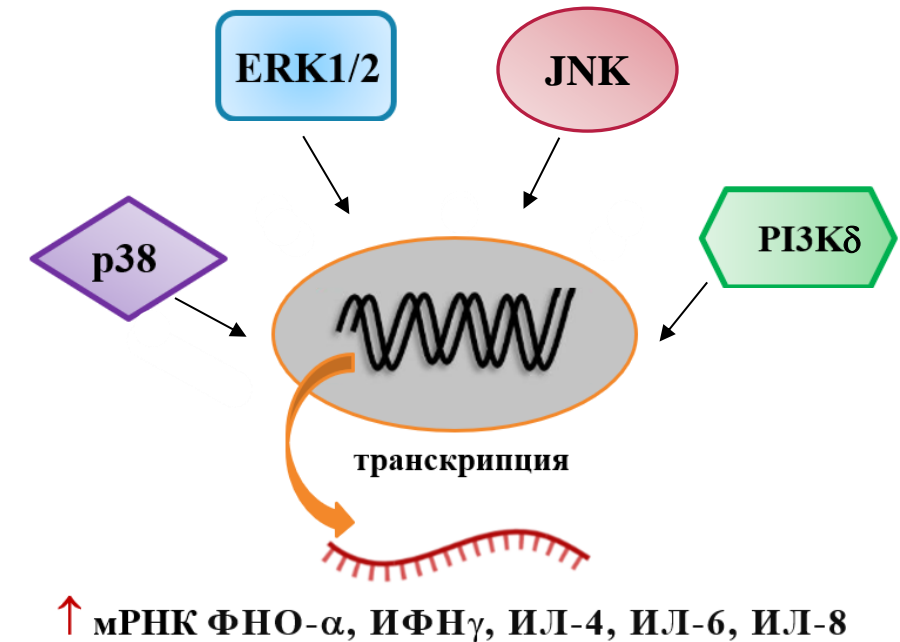
\*\* Просекова Е. В., Нетесова С.Ю., Забелина Н.Р., Сабыныч В.А., Сотниченко С.А. Структура цитокинового профиля назального секрета при аллергическом рините у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014.



# РОЛЬ ФНО-α, ИФНγ, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 В РАЗВИТИИ АР

Naydenova, K., Dimitrov, V.D., Velikova, T.V. Immunological and microRNA Features of Allergic Rhinitis in the Context of United Airway Disease. *Sinusitis*. 2021  
 Ahmad S., Azid N.A., Boer JC, et al. The key role of TNF-TNFR2 interactions in the modulation of allergic inflammation: A Review. *Front Immunol*. 2018

Синтез фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферона  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-6 и ИЛ-8 мононуклеарными клетками периферической крови (МПК-клетками) осуществляется через активацию ряда протеинкиназ, таких как p38 митоген-активируемая протеинкиназа, фосфатидилинозитол-3-киназа  $\delta$ , c-Jun N-терминальная киназа и киназа ERK1/2.



# ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние ингибиторов р38 митоген-активируемой протеинкиназы (памапимод), фосфатидилинозитол-3-киназы  $\delta$  (иделалисиб), c-Jun N-терминальной киназы и киназы ERK1/2 (SCH772984) на секрецию ФНО- $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8 активированными мононуклеарными клетками периферической крови (МПК-клетками) пациентов с АР.

# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования были выбраны:

- ингибитор p38 митоген-активируемой протеинкиназы (памапимод),
- ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы  $\delta$  (иделалисиб),
- ингибитор c-Jun N-терминальной киназы (CC-401),
- ингибитор киназы ERK1/2 (SCH772984).

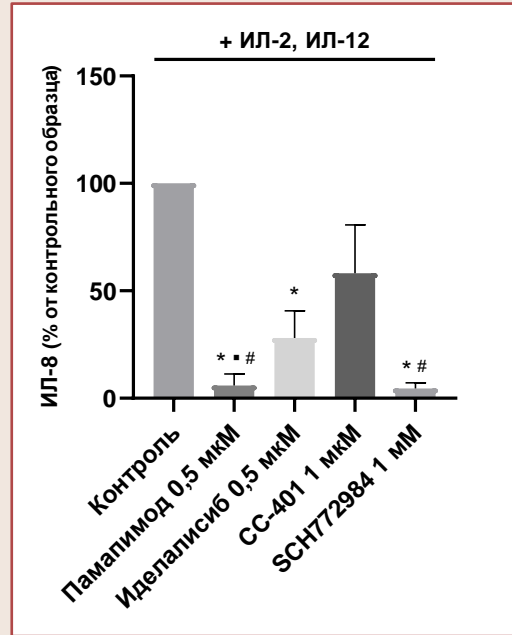
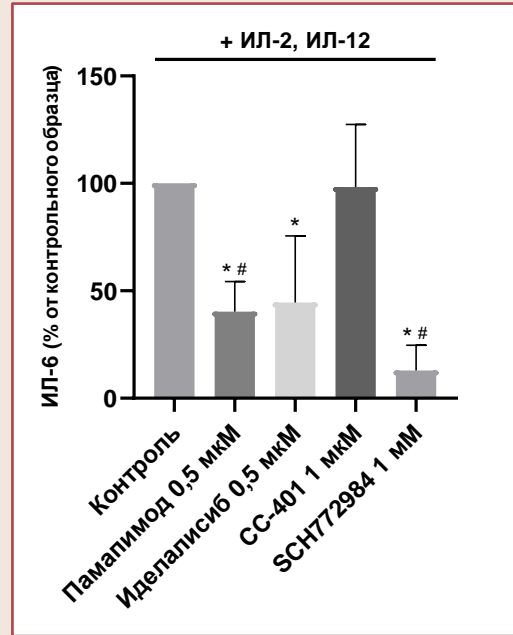
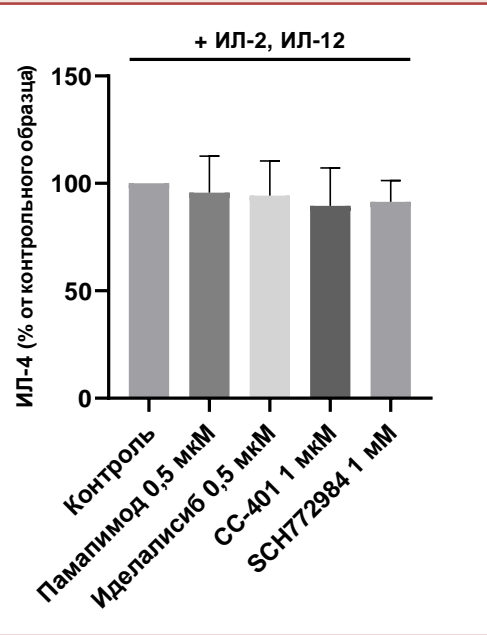
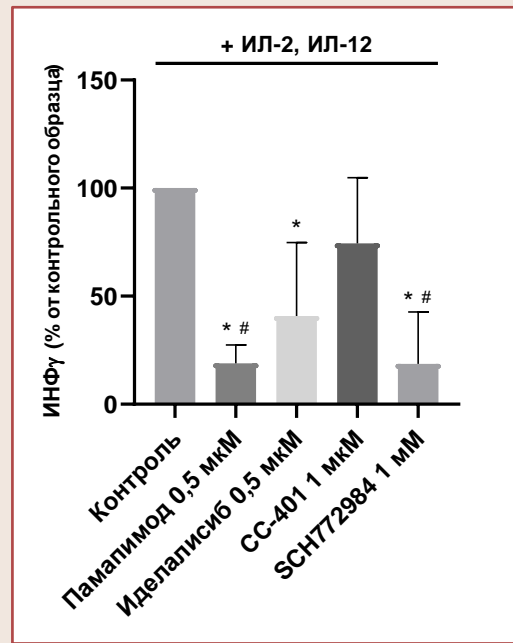
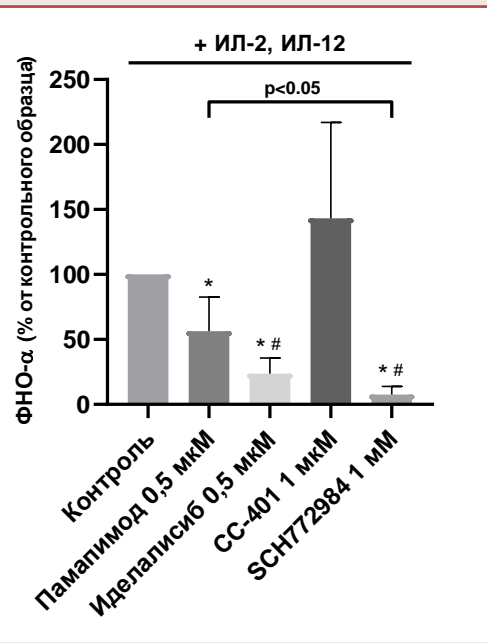
# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Мононуклеарные клетки (МПК-клетки) выделяли из периферической крови пациентов с АР (n=6) и инкубировали с памапимодом (0,5 мкМ), идедалисибом (0,5 мкМ), СС-401 (1 мкМ) и SCH772984 (1 мкМ) в течение 1 часа.
- В дальнейшем МПК-клетки стимулировали с использованием:
  - интерлейкина-2 (ИЛ-2) и ИЛ-12 (для индукции 1-го типа иммунного ответа (ИО)),
  - ИЛ-2, ИЛ-25, ИЛ-33 и тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП) (для индукции 2-го типа ИО),
  - ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-23 (для индукции 17-го типа ИО).
- По истечении 3 суток клеточные супернатанты собирали и в них определяли концентрацию ФНО- $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8 методом иммуноферментного анализа.

# СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

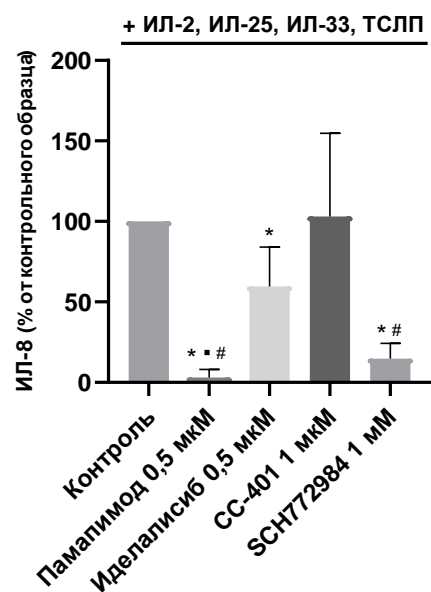
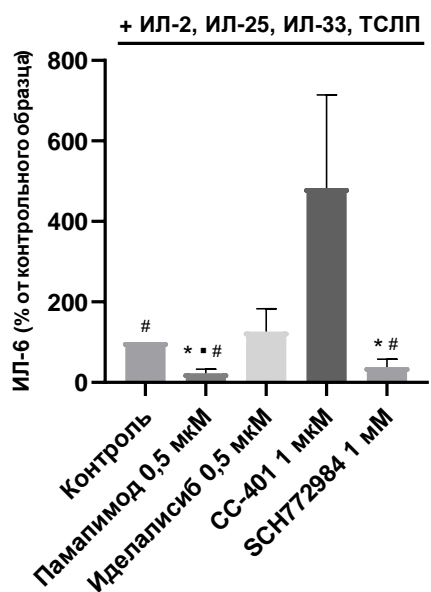
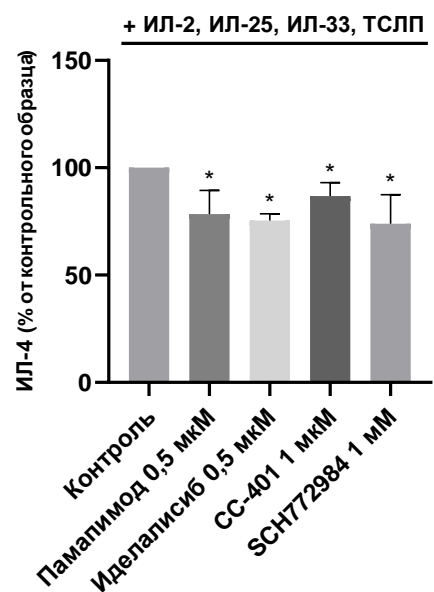
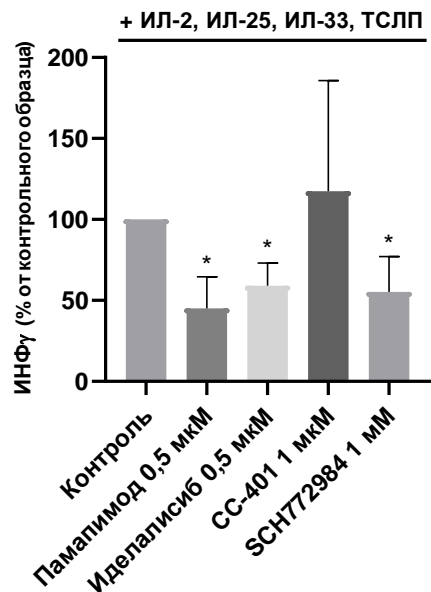
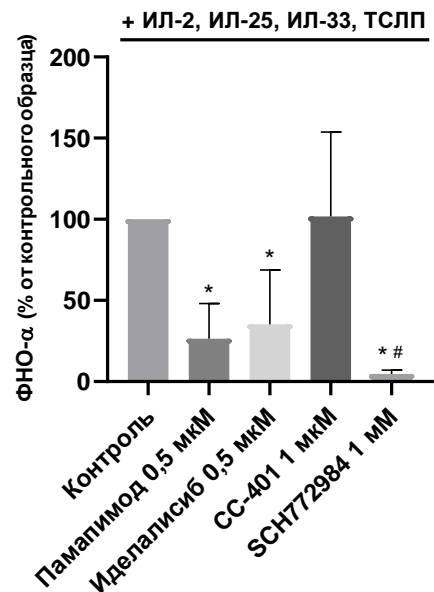
- Статистическую обработку данных производили при помощи пакета программ GraphPad Prism.
- Сравнение полученных данных осуществлялось с использованием теста Тьюки.
- Результаты считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

# ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНАЗ НА ПРОДУКЦИЮ ФНО- $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 ПРИ ИО 1 ТИПА



- \* - по сравнению с клетками, стимулированными с использованием ИЛ-2 и ИЛ-12 (ИО 1 типа)
- # - по сравнению с ИО 1 типа + CC-401
- - по сравнению с ИО 1 типа + иделалисиб

## ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНАЗ НА ПРОДУКЦИЮ ФНО- $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 ПРИ ИО 2 ТИПА

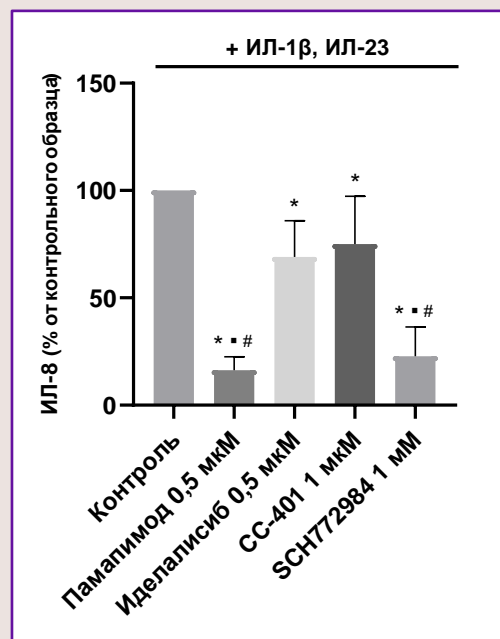
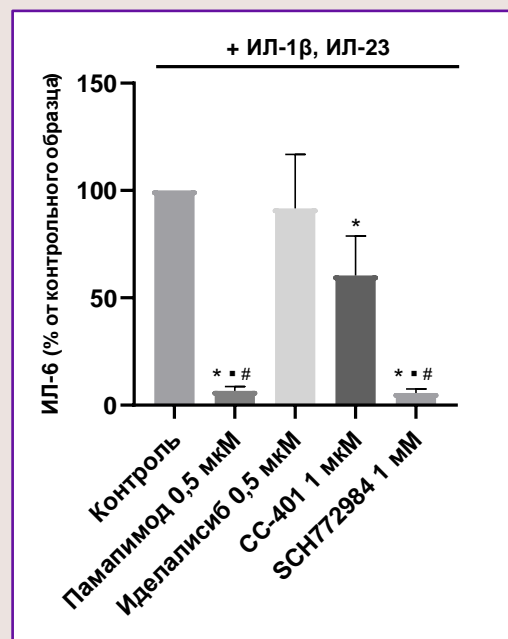
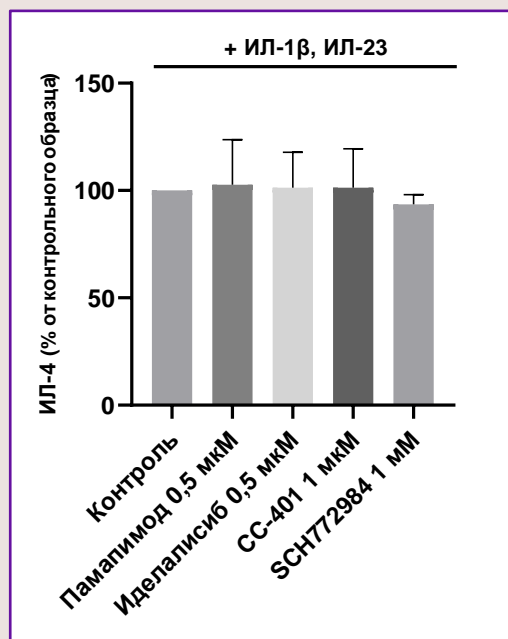
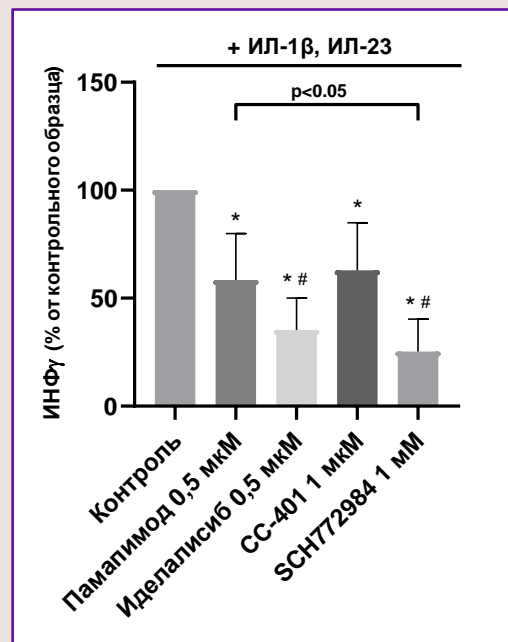
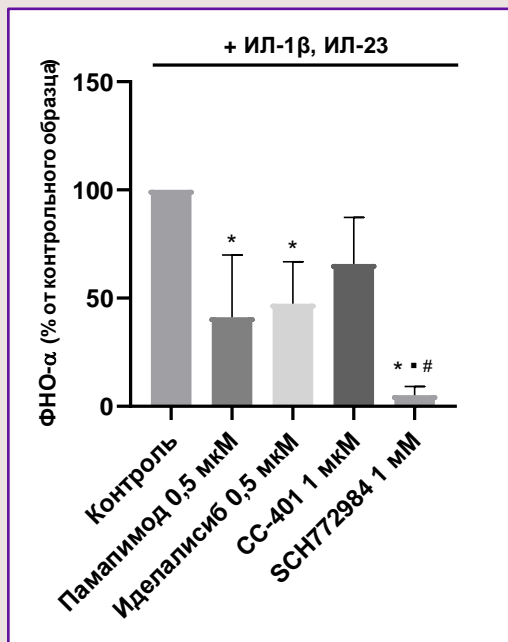


\* - по сравнению с клетками, стимулированными с использованием ИЛ-2, ИЛ-25, ИЛ-33 и ТСЛП (ИО 2 типа)

# - по сравнению с ИО 2 типа + СС-401

■ - по сравнению с ИО 2 типа + иделалисиб

## ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНАЗ НА ПРОДУКЦИЮ ФНО- $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 ПРИ ИО 17 ТИПА



- \* - по сравнению с клетками, стимулированными с использованием ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-23 (ИО 17 типа)
- # - по сравнению с ИО 17 типа + SCH772984
- - по сравнению с ИО 17 типа + памапимод

# ВЫВОДЫ

- Инкубация МПК-клеток, активированных по 1-му, 2-му и 17-му типам ИО, с памапимодом и SCH772984 сопровождалась снижением секреции ФНО- $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 этими клетками.
- Иделалисиб подавлял продукцию ФНО- $\alpha$ , ИФН $\gamma$  и ИЛ-8 МПК-клетками пациентов с АР при любом типе ИО, а также секрецию ИЛ-6 при 1-м и 17-м типах ИО, но не изменял выработку ИЛ-6 при моделировании 2-го и 17-го типов ИО.
- СС-401 снижал секрецию ИФН $\gamma$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 в культуре клеток, активированных по 17-му типу ИО и продукцию ИЛ-4 в культуре клеток, активированных по 2-му типу ИО.
- Добавление ингибиторов протеинкиназ не оказало статистически значимого влияния на уровень ИЛ-4 в моделях ИО 1 и 17 типов.
- Использование памапимода и SCH772984 приводит к наиболее выраженному подавлению выработки цитокинов МПК-клетками пациентов с АР, что открывает перспективы их использования при лечении АР.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

---