

Т. В. Миронова¹, А. Д. Таганович¹,
Т. С. Колесникова¹, Е. М. Назаренко¹,
О. В. Левандовская², И. П. Шиловский³,
М. Р. Хаитов³, А. Г. Кадушкин¹

ИНГИБИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ МОМЕТАЗОНА И НОРТРИПТИЛИНА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ, СОДЕРЖАЩИХ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ, У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ В УСЛОВИЯХ СТИМУЛИРОВАННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь,¹
Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Республика Беларусь,²
Институт иммунологии, Москва, Российская Федерация³

Цель исследования – изучить влияние мометазона, нортриптилина, а также комбинации этих препаратов на изменение доли Th (CD4+) лимфоцитов пациентов с аллергическим ринитом (АР), накапливающих провоспалительные цитокины INF- γ , IL-4, IL-17A.

Методы. Исследование включало шесть пациентов с АР в возрасте 18–19 лет. Мононуклеарные клетки крови выделяли центрифугированием и инкубировали в присутствии мометазона, нортриптилина или их комбинации, затем вносили рекомбинантные белки для стимуляции иммунных ответов (ИО) 1-го, 2-го или 17-го типов. По истечении 3 суток культивирования методом проточной цитометрии определяли процент CD4+ клеток, содержащих IL-4, IL-17A и INF- γ .

Результаты. Согласно полученным данным, мометазон эффективно подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов INF- γ , IL-4 и IL-17A, вызванную ИО 1-го, 2-го и 17-го типов. Нортриптилин, действуя на те же клетки в условиях активации ИО 1-го, 2-го и 17-го типов, снижает долю клеток с IL-4 и IL-17A, а долю клеток с INF- γ – только в условиях активации ИО 17-го типа. Комбинация мометазона и нортриптилина еще больше подавляет экспрессию CD4+ клетками IL-4 в условиях активации ИО 1-го, 2-го и 17-го типов, IL-17A – при активации ИО 2-го и 17-го типов, а INF- γ – в условиях активации ИО 1-го типа, чем один мометазон.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о способности нортриптилина усиливать действие глюкокортикостероидов по подавлению иммунного ответа CD4+ лимфоцитов у пациентов с АР.

Ключевые слова: INF- γ , IL-4, IL-17A, аллергический ринит, CD4+ лимфоциты крови.

T. V. Mironova¹, A. D. Taganovich¹, T. S. Kolesnikova¹,
E. M. Nazarenko¹, O. V. Levandovskaya², I. P. Shilovsky³,
M. R. Khaitov³, A. G. Kadushkin¹

**INHIBITORY EFFECT OF MOMETASONE
AND NORTRIPTYLINE ON THE CONCENTRATION
OF BLOOD MONONUCLEAR CELLS CONTAINING
PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS
WITH ALLERGIC RHINITIS UNDER CONDITIONS
OF STIMULATED IMMUNE RESPONSE**

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus,¹
Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology
and Hematology, Minsk, Republic of Belarus,²
Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation³*

The aim of the study was to determine the effect of mometasone, nortriptyline, and a combination of these agents on the proportion of Th (CD4+) lymphocyte isolated from the blood of patients with allergic rhinitis that contained the proinflammatory cytokines IFN- γ , IL-4, and IL-17A.

Methods. *The study included six subjects with allergic rhinitis aged 18–19 years. Blood mononuclear cells were isolated by centrifugation and incubated in the presence of mometasone, nortriptyline, or a combination of these agents. Recombinant proteins were then added to stimulate immune responses of types 1, 2, or 17. After 3 days of culture, the percentage of CD4+ cells containing IL-4, IL-17A, and IFN- γ was determined by flow cytometry.*

Results. *According to data obtained, mometasone effectively suppresses the intracellular expression of proinflammatory cytokines IFN- γ , IL-4, and IL-17A induced by immune responses of types 1, 2, and 17. Nortriptyline, acting on the same cells under stimulated type 1, type 2 or type 17 of immune responses, reduces the proportion of cells expressing IL-4 and IL-17A, and IFN- γ (the latter only under stimulated type 17 of immune response). The combination of mometasone and nortriptyline further suppresses the expression of IL-4 by CD4+ cells in all the studied immune responses, IL-17A – under activation types 2 and 17 of immune response, and IFN- γ – in type 1, compared to mometasone alone.*

Conclusion. *The results of the study demonstrate the ability of nortriptyline to enhance the effect of glucocorticosteroids in suppressing the immune response of CD4+ lymphocytes in patients with allergic rhinitis.*

Key words: *INF- γ , IL-4, IL-17A, allergic rhinitis, blood CD4+ lymphocytes.*

Аллергический ринит (АР) представляет собой воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, развивающееся как иммунный ответ при контакте с аллергеном (например пылью, шерстью животных, плесенью и др.). Симптоматика АР включает ринорею, заложенность носа, чихание и прочие симптомы, негативно влияющие на качество жизни людей [1]. По данным ВОЗ от 1 до 40 % населения в разных странах страдают сезонным АР и от 1 до 18 % – круглогодичным АР, при этом пик заболеваемости приходится на возраст от 18 до 24 лет [1, 2]. В Республике Беларусь этим заболеванием страдают 15–20 % населения [3]. АР рассматривают в качестве фактора риска развития бронхиальной астмы (БА). До 80 % пациентов с БА имеют проявления или установленный диагноз АР [4].

Ведущая роль в развитии аллергического воспаления традиционно отводится клеткам Th2. Эти клетки, а также секретируемые ими цитокины (в частности IL-4) инициируют развитие иммунного ответа (ИО) по 2-му типу, который обуславливает синтез В-лимфоцитами большого количества иммуноглобулина Е и его дальнейшее связывание с тучными клетками. Активированные тучные клетки секретируют провоспалительные цитокины, гистамин, производные арахидоновой кислоты и другие медиаторы аллергической реакции [5].

Однако, воздействие на компоненты ИО 2-го типа не всегда оказывается достаточно эффективным для устранения аллергических симптомов. В то же время, появляются новые данные о роли цитокинов, продуцируемых популяциями клеток Th1 (основной цитокин – IFN- γ) и Th17 (секре-

тируют цитокины семейства IL-17) в развитии аллергических заболеваний, например, БА [6]. Сложные взаимодействия между популяциями Th, а также их способность влиять на цитокиновый профиль друг друга, представляются перспективным предметом изучения для более полного понимания процессов, лежащих в основе аллергических заболеваний.

Терапевтические мероприятия, направленные на облегчение симптомов АР, включают минимизацию контактов с аллергеном, а также лекарственные препараты, препятствующие развитию воспаления. К таким препаратам относится назальный кортикостероид мометазон, показавший высокую эффективность при лечении АР. Механизм действия мометазона заключается в способности связываться с глюкокортикоидным рецептором, что приводит к экспрессии генов, продукты которых способны подавлять синтез провоспалительных медиаторов [7]. Однако в ряде случаев пациенты с АР оказываются мало восприимчивы к такому виду терапии ввиду развития у них стероидорезистентности [8, 9]. Увеличение же дозировки топических кортикостероидов может вызвать побочные эффекты в виде носовых кровотечений, раздражения и кандидоза слизистой носа [10]. В связи с этим, необходим поиск средств, способных усилить эффект кортикостероидной терапии за счёт повышения чувствительности клеток к воздействию глюкокортикоидов.

Такой эффект в ряде исследований продемонстрировал препарат нортриптилин – трициклический антидепрессант, применяемый для лечения депрессии, тревоги и никотиновой зависимости [11, 12]. Помимо способности дополнять действие кортикостероидов, он обладает некоторыми противовоспалительными, а также антиоксидантными свойствами [13–15]. Так, нортриптилин снижал синтез IL-4, IL-8, TNF- α и IFN- γ в лимфоцитах – естественных киллерах (НК) пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) [16]. Полагают, что такой эффект нортриптилина достигается за счёт увеличения экспрессии гистондеацетилазы 2 (ГДА2), что, в свою очередь, приводит к ингибированию транскрипции генов, кодирующих провоспалительные белки [16, 17].

Ранее нами было проведено исследование, в ходе которого была установлена способность нортриптилина снижать секрецию TNF- α , IFN- γ , IL-6 и IL-8 мононуклеарными клетками крови (МНК) пациентов с АР в условиях стимулированных ИО 1-го, 2-го и 17-го типов *in vitro* [18]. Целью настоящего исследования стало изучить влияние мометазона, нортриптилина, а также комбинации этих препаратов на изменение доли Th (CD4+) лимфо-

цитов пациентов с АР, накапливающих провоспалительные цитокины INF- γ , IL-4 и IL-17A.

Методы

Исследование включало шесть пациентов с АР в возрасте 18–19 лет. Диагноз «аллергический ринит» ставился в результате медицинского обследования в поликлинике № 33 г. Минска. Для получения клеточных культур у испытуемых забиралась венозная кровь в объёме 30 мл в пробирки с антикоагулянтом гепарином натрия (10 ЕД/мл) (РУП «Белмедпрепараты», РБ). Мононуклеарные клетки (МНК) крови выделяли центрифугированием (30 минут, 400 g) на градиенте раствора Histopaque-1077 («Sigma-Aldrich», США) плотностью 1,077 г/см³. Далее клетки ресуспендировали в концентрации 10⁶ клеток/мл в культуральной среде RPMI 1640 («Capricorn Scientific», ФРГ), с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки («Capricorn Scientific», ФРГ), 2 ммоль/л глутамина, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина («Capricorn Scientific», ФРГ).

Ресуспендированные клетки помещали в лунки 96-луночной платы (в количестве 2*10⁵ клеток на лунку) и инкубировали в присутствии мометазона (конечная концентрация 10⁻⁹ моль/л) [19], нортриптилина (конечная концентрация 10⁻⁵ моль/л) [20] или их комбинации в течение одного часа в CO₂-инкубаторе при 37 °C, 5 % CO₂. После окончания инкубации в клеточную культуру вносили рекомбинантные белки: для стимуляции ИО первого типа – IL-2, 20 ед/мл («Biolegend», США), IL-12, 5 нг/мл («Prospec Bio», Израиль); для стимуляции ИО второго типа – IL-2, 20 ед/мл, IL-25 и IL-33, по 50 нг/мл («Biolegend»), тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), 50 нг/мл («Prospec Bio»); для стимуляции ИО 17-го типа – IL-1 β , 50 нг/мл («Biolegend») и IL-23, 50 нг/мл («Prospec Bio»). По истечении 3 суток культивирования методом проточной цитометрии определяли процент CD4+ клеток, содержащих IL-4, IL-17A и IFN- γ . Для накопления цитокинов внутри клетки (предотвращения их секреции за пределы клетки) за 6 часов до конца инкубации вносили 10 мкг/мл брефельдина А («Cayman Chemical», Израиль). После инкубации в пробирки вносили 100 мкл 20 мМ динатрия этилендиаминтетраацетата дигидрата в фосфатно-солевом буфере для прекращения активации и удаления адгезированных клеток. После отмывки клеток в пробирки вносили моноклональные антитела (mAb) к поверхностным маркерам CD45, CD3, CD4 («Biolegend») и инкубировали 20 мин в темноте при комнатной температуре. По истечении инкубации в пробирки вносили отмывочный раствор, центрифугировали при 500 g в течение 7 мин, удаляли супернатант. Далее клетки фикси-

ровали и пермеабилizировали с использованием Permeabilization Reagent (“Biolegend”). В дальнейшем в пробирки вносили МАТ к IL-4, IL-17A и IFN- γ (“Biolegend”) и оставляли на 25 мин в темноте при комнатной температуре. Для обеспечения правильной компенсации флуоресценции и подтверждения специфичности антител использовались нестимулированные контроли. После отмывки клеток в отмывочном буфере, центрифугирования и удаления супернатанта, клетки фиксировали при помощи фиксирующего раствора (“Beckman Coulter”, США) до проведения цитометрического исследования. Образцы анализировали на проточном цитометре Beckman Coulter при помощи программного обеспечения CytExpert (“Beckman Coulter”).

Статистическая обработка данных проводилась в программе MedCalc (“MedCalc Software Ltd”, Бельгия). Результаты представлены в виде медианы \pm квартильный размах. Для оценки статистической достоверности различий использовались критерии Фридмана ($p \leq 0,05$).

Результаты

Внесение активаторов ИО 1-го, 2-го и 17-го типа в среду культивирования МНК привело к достоверному увеличению доли клеток, накапливающих IL-4 (в 2,7 раз для ИО 1-го типа, в 2,6 раз для ИО 2-го типа, и в 1,9 раз для ИО 17-го типа). Мометазон оказал ингибирующий эффект в условиях активации всех исследуемых типов ИО, вы-

звав значимое снижение доли клеток, содержащих IL-4, относительно культуры стимулированных клеток (в 2 раза для ИО 1-го типа, в 2,3 раза для ИО 2-го типа и в 1,6 раз для ИО 17-го типа). Нортриптилин продемонстрировал схожий, хоть и менее выраженный эффект (снижение в 1,3 раза для ИО 1-го и 17-го типа, в 1,7 раз для ИО 2-го типа), а внесение комбинации этих ингибиторов привело к дополнительному снижению доли клеток, содержащих IL-4, по сравнению с действием одного мометазона (в 2,5 раза относительно стимулированного ИО 1-го типа, в 3 раза относительно стимулированного ИО 2-го типа и в 1,8 раз относительно стимулированного ИО 17-го типа) (рисунок 1).

Как и в случае с IL-4, внесение активаторов ИО 1-го, 2-го и 17-го типа в среду культивирования привело к достоверному увеличению доли клеток, накапливающих IFN- γ (в 2,3 раза для ИО 1-го типа, в 1,8 раз для ИО 2-го типа, и в 2,7 раз для ИО 17-го типа), а внесение мометазона – к её снижению относительно культуры стимулированных клеток (на 27 % для ИО 1-го типа, на 23 % для ИО 2-го типа и на 39 % для ИО 17-го типа). Нортриптилин достоверно снизил относительное количество клеток, накапливающих IFN- γ в условиях стимуляции ИО 17-го типа (на 21 %), в то время как в условиях стимуляции ИО 1-го и 2-го типа под действием нортриптилина наблюдалась лишь тенденция к такому снижению. Внесение же комбинации мометазона и нортриптилина привело к достоверному снижению доли клеток, содержащих

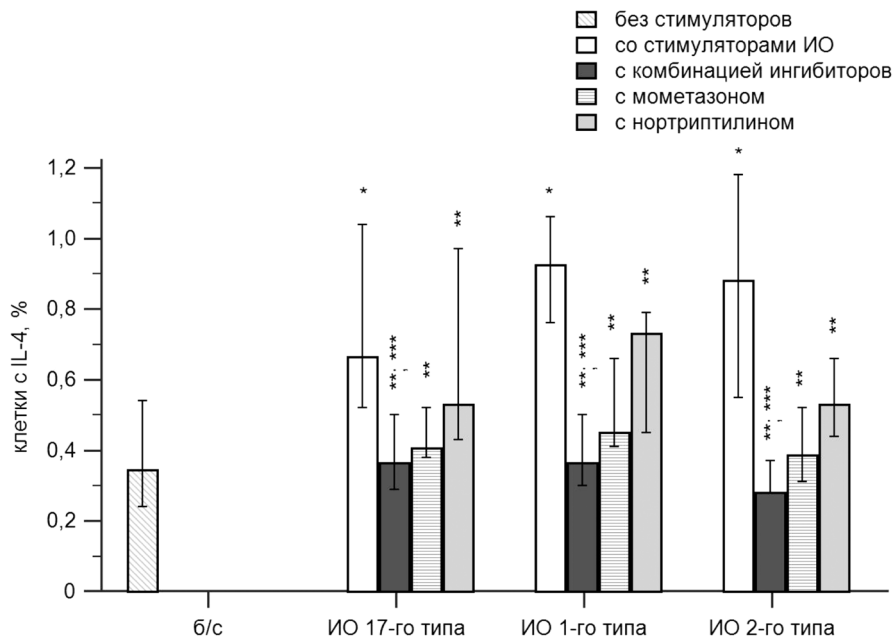


Рисунок 1. Влияние мометазона и нортриптилина на относительное количество стимулированных CD4+ клеток, содержащих IL-4 в условиях активации ИО 1-го, 2-го и 17-го типа

Примечание: здесь, а также на рисунках 2 и 3: * – разница достоверна относительно проб без ингибиторов; ** – разница достоверна относительно проб со стимулированным иммунным ответом; *** – разница достоверна относительно проб с мометазоном.

Оригинальные научные публикации

IFN- γ , по сравнению со снижением под действием мометазона, но только в условиях стимулированного ИО 1-го типа (на 45,5 % относительно проб без ингибиторов) (рисунок 2).

Внесение активаторов ИО 1-го, 2-го и 17-го типа в среду культивирования привело к достоверному увеличению доли клеток, накапливающих IL-17A, относительно нестимулированных клеток контрольной группы (в 3 раза для ИО 1-го типа, в 2,7 раз для ИО 2-го типа, и в 2,8 раз для ИО 17-го типа), а внесение мометазона – к её снижению относительно стимулированных клеток (примерно на 32 % для всех вариантов ИО). Внесение в среду

культивирования МНК нортриптилина также сопровождалось существенным снижением доли клеток, содержащих IL-17A (на 18,5 % для ИО 1-го типа, на 22 % для ИО 2-го типа и на 28 % для ИО 17-го типа). При ИО 2-го и 17-го типа добавление к культивируемым клеткам комбинации ингибиторов вызвало снижение доли тех лимфоцитов, которые содержали IL-17A, причем, более выраженное, чем в случае мометазона (на 43 % относительно стимулированного ИО 2-го типа и на 40 % относительно стимулированного ИО 17-го типа). При ИО 1-го типа наблюдалась лишь тенденция к такому снижению (рисунок 3).

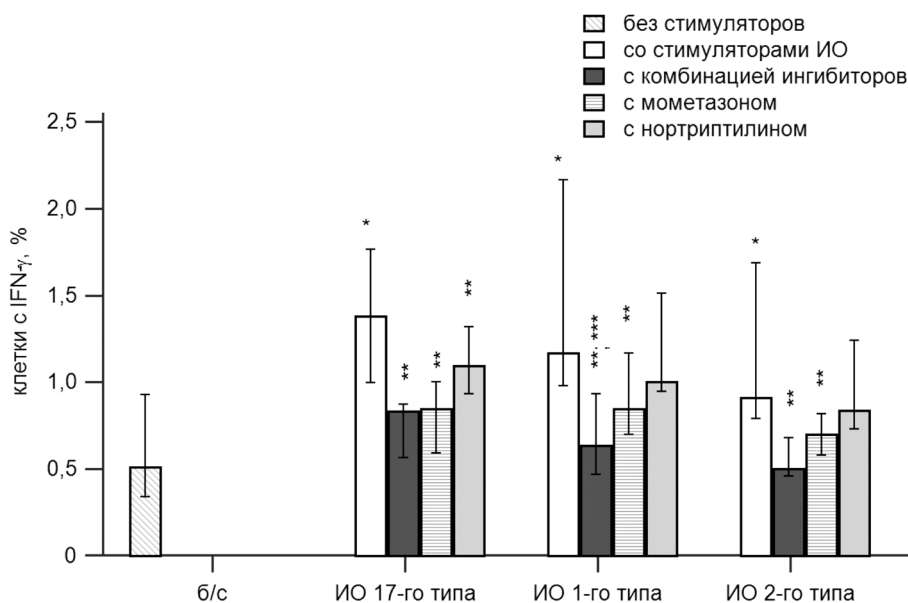


Рисунок 2. Влияние мометазона и нортриптилина на относительное количество стимулированных CD4+ клеток, содержащих IFN- γ в условиях активации ИО 1-го, 2-го и 17-го типа

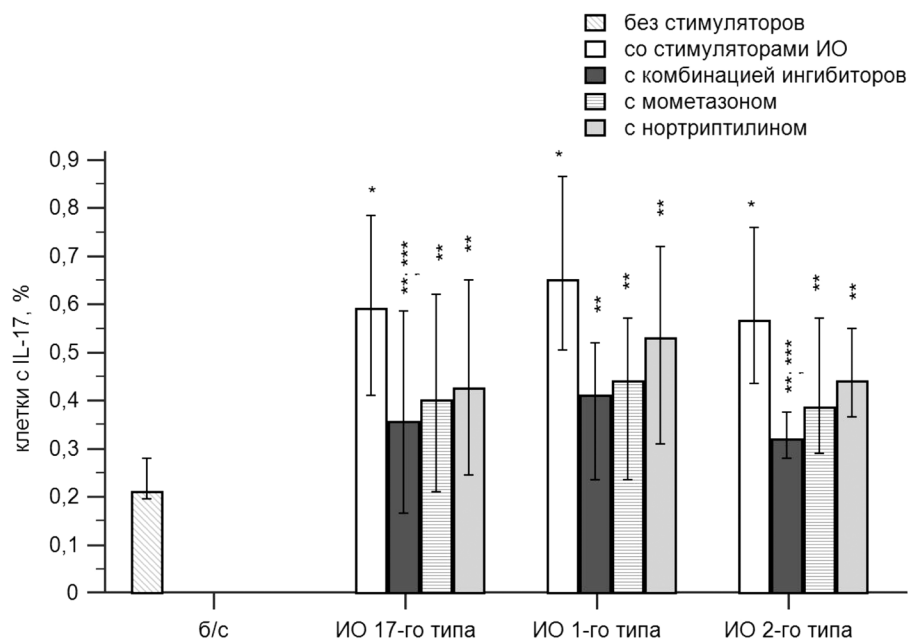


Рисунок 3. Влияние мометазона и нортриптилина на относительное количество стимулированных CD4+ клеток, содержащих IL-17A в условиях активации ИО 1-го, 2-го и 17-го типа

Обсуждение

Для своего исследования нами использовалась культуральная модель клеток периферической крови пациентов с АР. При этом мы исходили из того, что функциональная способность этих клеток при аллергическом воспалении отражает процессы, происходящие в клетках слизистой носовой полости [21]. Хотя чаще для стимуляции клеточного иммунного ответа *in vitro* используют молекулы-антигены, такие как белки, полученные из пыльцы, или липополисахариды бактериальной клеточной стенки, в ряде исследований внесение провоспалительных цитокинов в среду культивирования МНК или эпителиальных клеток также сопровождалось клеточной активацией и ответной выработкой медиаторов воспаления [22–26]. В то же время, исследований, в которых параллельно изучалась роль ИО разных типов у пациентов с АР, ранее не проводилось. В нашей работе наиболее выраженный ответ был получен при внесении стимуляторов ИО 1-го типа: в 2,7 раз вырос процент клеток, содержащих IL-4, в 2,3 раза – содержащих IFN- γ , в 3 раза – содержащих IL-17A. Несколько менее выраженными, хотя и существенными, были эффекты после внесения стимуляторов ИО 2-го типа (процент клеток, содержащих IL-4, увеличился в 2,6 раз, содержащих IFN- γ – в 1,8 раз, а содержащих IL-17A – в 2,7 раз), и 17 типа (процент клеток, содержащих IL-4, увеличился в 1,9 раз, IFN- γ – в 2,7 раз, IL-17A – в 2,8 раз). При стимуляции не только ИО 2-го типа, но и других исследуемых типов наиболее выраженные изменения наблюдались в популяции клеток, содержащих IL-17A. Их доля выросла гораздо больше, чем клеток, содержащих IL-4 и IFN- γ . В других работах также наблюдали лидирующий подъем уровня IL-17A в мокроте, в смывах из носовой полости и в плазме крови у детей с АР и БА. При этом в CD4⁺ Т-клетках этих пациентов была увеличена экспрессия гена, кодирующего этот цитокин [24].

Для подавления воспалительного процесса при АР, особенно у тех пациентов, которые трудно поддаются терапии антигистаминными препаратами, нередко используется кортикостероид мометазон, приводящий к снижению синтеза провоспалительных цитокинов [27]. Полученные нами данные показали, что доля CD4⁺ Т-клеток пациентов с АР, содержащих исследуемые цитокины в условиях стимуляции ИО 1-ого, 2-ого и 17-ого типов, снижалась одинаково эффективно. Схожие результаты были получены в исследовании на культурах эпителиальных клеток носовой полости, выделенных у пациентов с носовыми полипами. Мометазон существенно снижал секрецию ими IL-6, IL-8, а также колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) [22].

Наибольший эффект в нашем исследовании мометазон показал для IL-4, особенно в условиях стимуляции ИО 2-го типа (снижение процента клеток, содержащих IL-4 на 56 %). Этот факт представляется важным с той точки зрения, что IL-4 является ключевым цитокином ИО 2-го типа. Известно, что ИО 2-го типа активнее прочих вовлечён в развитие аллергического воспаления [28].

Часть пациентов с АР устойчива к действию кортикостероидов [8, 9]. В условиях аллергического воспаления это существенно ограничивает эффективность использования их в качестве лекарственных средств, поэтому продолжают предприниматься попытки преодоления этого нежелательного явления [8, 22]. Мы изучали антидепрессант нортриптилин в качестве средства, повышающего чувствительность клеток к мометазону. Такой выбор основывался на результатах, полученных другими исследователями, а также данных, полученных в нашей лаборатории в ходе изучения влияния нортриптилина на НК периферической крови пациентов с ХОБЛ [16, 17, 29].

Ранее в нашей лаборатории также была показана способность нортриптилина подавлять секрецию фактора некроза опухоли α (TNF- α), IFN- γ , IL-6 и IL-8 мононуклеарными клетками крови пациентов с АР [18]. В настоящем исследовании нами было показано, что присутствие нортриптилина в среде культивирования сопровождалось снижением количества клеток, накапливающих IL-4 и IL-17A, по сравнению с клетками, которые культивировались без нортриптилина. Подобное явление наблюдалось в условиях стимуляции ИО 1-го, 2-го и 17-го типов. Таким образом, нортриптилин продемонстрировал способность препятствовать инициации воспалительного процесса независимо от типа иммунного ответа. Противовоспалительные свойства нортриптилина связывают с его способностью ингибировать экспрессию мРНК провоспалительных цитокинов [30]. Как и в случае с мометазоном, наилучший эффект наблюдался в отношении клеток, накапливающих IL-4 в условиях стимуляции ИО 2-го типа (снижение на 40 %). То есть в данном случае эффекты мометазона и нортриптилина демонстрируют схожую направленность, хотя эффект мометазона, ожидаемо, более выражен, поскольку является прямым эффектом для препаратов этой группы, а не побочным, как для нортриптилина. Наименее выраженный эффект от внесения нортриптилина наблюдался в случае IFN- γ . Снижение доли CD4⁺ лимфоцитов, содержащих IFN- γ , было статистически достоверным только в условиях активации ИО 17-го типа. Стимулированные ИО 1-го и 2-го типов сопровождалось лишь тенденцией к снижению таких клеток.

Комбинация мометазона и нортриптилина оказалась наиболее эффективна в снижении количества CD4+ клеток, продуцирующих IL-4, чуть менее эффективна – в снижении количества клеток, продуцирующих IL-17A, и наименее эффективна в случае с IFN- γ . Исследование на пациентах с ХОБЛ также продемонстрировало способность нортриптилина усиливать эффект кортикостероида будесонида на снижение продукции IL-4 и IFN- γ в НК периферической крови [16]. Эффект от комбинации этих двух ингибиторов совпадает с эффектами, оказываемыми на продукцию этих цитокинов только мометазоном и только нортриптилином, а именно наиболее эффективным было снижение процента клеток, накапливающих IL-4 в условиях активации ИО 2-го типа (на 68 %), а наименее эффективным – снижение процента клеток, накапливающих IFN- γ .

Полученные данные продемонстрировали выраженную способность мометазона и нортриптилина к снижению доли CD4+ клеток периферической крови пациентов с АР, содержащих провоспалительные цитокины. Мометазон эффективно подавлял экспрессию провоспалительных цитокинов IFN- γ , IL-4 и IL-17A, вызванную иммунным ответом 1-го, 2-го и 17-го типов. Нортриптилин, действуя на те же клетки в условиях активации иммунных ответов 1-го, 2-го и 17-го типов, снижает долю клеток с IL-4 и IL-17A, а IFN- γ – только в условиях активации ИО 17-го типа. Комбинация мометазона и нортриптилина более выражено подавляет экспрессию CD4+ клетками IL-4 в условиях активации ИО 1-го, 2-го и 17-го типов, IL-17A – в условиях активации ИО 2-го и 17-го типов, а IFN- γ – в условиях активации ИО 1-го типа, по сравнению с одним мометазоном. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о способности нортриптилина усиливать действие глюкокортикостероидов по подавлению иммунного ответа CD4+ лимфоцитов у пациентов с АР.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Знаменская, Л. К. Динамика заболеваемости аллергическим ринитом у взрослого населения Республики Крым в период с 2011 по 2015 г. / Л. К. Знаменская, Н. А. Шадчьева, Г. Н. Паневская // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – № 3(3). – С. 75–79.
2. Протокол ведения больных. Аллергический ринит: утв. Минздравсоцразвития РФ 28.04.2006. – М.: Московская мед. акад. им. И. М. Сеченова, Санкт-Петербургский ун-т им. И. П. Павлова, ФГУ науч.-клинич. центр оториноларингологии Росздрава, 2006. – 66 с.
3. Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.by/ru/sobytiya/profilaktika-obostreniy-khronicheskikh-zabolevaniy/>. – Дата доступа: 04.01.2024.
4. Азизова, К. Ш. Исследование коморбидности бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей / К. Ш. Азизова, Н. Р. Абдурахманова, А. Г. Курбанов [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – № 1(127). – С. 1–4.
5. Chen, F. Apigenin attenuates allergic responses of ovalbumin-induced allergic rhinitis through modulation of Th1/Th2 responses in experimental mice / F. Chen, D. He, B. Yan // Dose-Response. – 2020. – № 18(1). – P. 1–13.
6. Tao, B. Imbalance of peripheral Th17 and regulatory T cells in children with allergic rhinitis and bronchial asthma / B. Tao, G. Ruan, D. Wang, Y. Li, Z. Wang, G. Yin // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2015. – № 14(3). – P. 273–279.
7. Павлова, К. С. Аллергический ринит / К. С. Павлова // Медицинский Совет. – 2013. – № 1. – С. 89–96. – doi: 10.21518/2079-701X-2013-1-89-96
8. Yang, G. An eosinophil-Sos1-RAS axis licenses corticosteroid resistance in patients with allergic rhinitis / G. Yang, L. M. Suo, X. R. Geng [et al.] // Immunobiology. – 2022. – № 227(3). – doi: 10.1016/j.imbio.2022.152215
9. Ohta, N. The expression of 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase in severe allergic rhinitis / N. Ohta, N. Noguchi, T. Takahashi [et al.] // Otolaryngol Pol. – 2018. – № 73(2). – P. 18–22. – doi: 10.5604/01.3001.0012.6143.
10. Арефьева, Н. А. Иммунные реакции слизистой оболочки носа: цитологическая диагностика, методы лечения / Н. А. Арефьева, Л. Ф. Азнабаева // Consilium Medicum. – 2009. – № 11(11). – С. 30–33.
11. Howes, S. Antidepressants for smoking cessation / S. Howes, J. Hartmann-Boyce, J. Livingstone-Banks [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2020. – № 4(4). – doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.
12. Gillman, P. K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated / P. K. Gillman // Br J Pharmacol. – 2007. – № 151(6). – P. 737–748. – doi: 10.1038/sj.bjp.0707253.
13. Kadushkin, A. Nortriptyline enhances corticosteroid sensitivity of blood T cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Kadushkin, A. Tahanovich, L. Movchan [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 2021. – № 72(5). – P. 793–805. – doi: 10.26402/jpp.2021.5.14.
14. Nicolas, M. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase- δ / M. Nicolas, T. Yasuo, I. Kazuhiro [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2011. – № 337(2). – P. 465–470. – doi: 10.1124/jpet.110.175950.
15. Lehár, J. Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity / J. Lehár, S. A. Krueger, W. Avery [et al.] // Nat. Biotechnol. – 2009. – № 27(7). – P. 659–666. – doi: 10.1038/nbt.1549.
16. Kadushkin, A. G. Nortriptyline overcomes corticosteroid resistance in NK and NKT-like cells from peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. G. Kadushkin, A. D. Tahanovich, L. V. Movchan [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2022. – № 8(1). – P. 59–70. – doi: 10.3897/rrpharmacology.8.75467.
17. Кадушкин, А. Г. Подавление продукции провоспалительных цитокинов в естественных киллерах крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием нортриптилина / А. Г. Кадушкин, А. Д. Таганович, Е. В. Ходосовская, Т. С. Колесникова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – № 21(1). – С. 32–39. – doi: 10.25298/2221-8785-2023-21-1-32-39.
18. Mironova, T. V. 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, A. D. Tahanovich, A. G. Kadushkin [et al.] // Biomed. Khim. – 2025. – № 71(4). – P. 300–307. – doi: 10.18097.

19. Hochhaus, G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of mometasone furoate nasal spray: potential effects on clinical safety and efficacy / G. Hochhaus // *Clin Ther.* – 2008. – № 30(1). – P. 1–13. – doi: 10.1016/j.clinthera.2008.01.005.

20. Ribeiro, M. G. Nortriptyline blood levels and clinical outcome: metaanalysis of published studies / M. G. Ribeiro, E. L. A. Pereira, S. J. Rogerio, P. D. S. Eduardo // *Bras. Psiquiatr.* – 2000. – № 22(2). – P. 51–56. – doi: 10.1590/S1516-44462000000200004.

21. Таганович, А. Д. Клетки крови лейкоцитарного ряда в развитии воспалительного ответа на аллерген при аллергическом рините / А. Д. Таганович, А. Г. Кадушкин, Т. В. Миронова [и др.] // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2025. – № 2. – С. 19–30. – doi: 10.14427/jipai.2025.2.19.

22. Mullol, J. Mometasone and desloratadine additive effect on eosinophil survival and cytokine secretion from epithelial cells / J. Mullol, F. de Borja Callejas, M. A. Martínez-Antón [et al.] // *Respir Res.* – 2011. – № 12(1). – doi: 10.1186/1465-9921-12-23.

23. Bartemes, K. R. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma / K. R. Bartemes, G. M. Kephart, S. J. Fox, H. J. Kita // *Allergy Clin Immunol.* – 2014. – № 134(3). – P. 671–678. – doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.024.

24. Albano, G. D. Th17 immunity in children with allergic asthma and rhinitis: a pharmacological approach / G. D. Albano, C. Di Sano, A. Bonanno [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – № 8(4). – doi: 10.1371/journal.pone.0058892.

25. Borriello, F. GM-CSF and IL-3 Modulate Human Monocyte TNF- α Production and Renewal in In Vitro Models of Trained Immunity / F. Borriello, R. Iannone, Di Somma [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2017. – № 7. – P. 680. – doi: 10.3389/fimmu.2016.00680.

26. Botturi, K. Differences in allergen-induced T cell activation between allergic asthma and rhinitis: Role of CD28, ICOS and CTLA-4 / K. Botturi, Y. Lacoëuille, A. Cavallès, D. Vervloet, A. Magnan // *Respir Res.* – 2011. – № 12(1). – P. 25. – doi: 10.1186/1465-9921-12-25.

27. Hochhaus, G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of mometasone furoate nasal spray: potential effects on clinical safety and efficacy / Hochhaus G. // *Clin Ther.* – 2008. – № 30(1). – P. 1–13. – doi: 10.1016/j.clinthera.2008.01.005.

28. Миронова, Т. В. Роль компонентов иммунного ответа первого и семнадцатого типов в развитии аллергических заболеваний дыхательной системы / Т. В. Миронова, А. Д. Таганович, А. Г. Кадушкин [и др.] // *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология.* – 2024. – № 79(4). – С. 280–286. – doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-4-11.

29. Mercado, N. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase- δ / N. Mercado, Y. To, K. Ito, P. J. Barnes // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* – 2011. – № 337(2). – P. 465–470. – doi: 10.1124/jpet.110.175950.

30. Catalisano, G. Neuropathic pain, antidepressant drugs, and inflammation: a narrative review / G. Catalisano, G. M. Campione, G. Spurio [et al.] // *J Anesth Analg Crit Care.* – 2024. – № 4(1). – P. 67. – doi: 10.1186/s44158-024-00204-z.

References

1. Znamenskaya, L. K. Dinamika zabolevayemosti allergicheskimi rinitom u vzroslogo naseleniya Respubliki Krym v period s 2011 po 2015 g.g. [Dynamics of the incidence of allergic rhinitis in the adult population of the Republic of Crimea in the period from 2011 to 2015] / L. K. Znamenskaya, N. A. Shadchneva, G. N. Panevskaya // *Tavrichesky Medico-Biological Bulletin.* – 2017. – № 3(3). – P. 75–79 [in Russian].

2. Protocol for patient management. Allergic rhinitis: approved by the Ministry of Health and Social Development

of the Russian Federation on April 28, 2006. – M.: I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, I. P. Pavlov St. Petersburg University, Federal State Institution Scientific and Clinical Center of Otolaryngology of the Russian Health Ministry, 2006. – 66 p. [In Russian].

3. Ministry of Health of the Republic of Belarus [Electronic resource]. – Access of mode: <https://minzdrav.gov.by/ru/sobytiya/profilaktika-obostreniy-khronicheskikh-zabolevaniy/>. – Access of date: 04.01.2024 [In Russian].

4. Azizova, K. Sh. Issledovaniye komorbidnosti bronkhial'noy astmy i allergicheskogo rinita u detey [Study of comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis in children] / K. Sh. Azizova, N. R. Abdurakhmanova, A. G. Kurbanov [et al.] // *International research journal.* – 2023. – № 1(127). – P. 1–4 [in Russian].

5. Chen, F. Apigenin attenuates allergic responses of ovalbumin-induced allergic rhinitis through modulation of Th1/Th2 responses in experimental mice / F. Chen, D. He, B. Yan // *Dose-Response.* – 2020. – № 18(1). – P. 1–13.

6. Tao, B. Imbalance of peripheral Th17 and regulatory T cells in children with allergic rhinitis and bronchial asthma / Tao B., Ruan G., Wang D., Li Y., Wang Z., Yin G. // *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* – 2015. – № 14(3). – P. 273–279.

7. Pavlova, K. S. Allergicheskiiy rinit [Allergic rhinitis] / K. S. Pavlova // *Medical Council.* – 2013. – № 1. – P. 89–96. – doi: 10.21518/2079-701X-2013-1-89-96 [in Russian].

8. Yang, G. An eosinophil-Sos1-RAS axis licenses corticosteroid resistance in patients with allergic rhinitis / G. Yang, L. M. Suo, X. R. Geng [et al.] // *Immunobiology.* – 2022. – № 227(3). – doi: 10.1016/j.imbio.2022.152215.

9. Ohta, N. The expression of 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase in severe allergic rhinitis / N. Ohta, N. Noguchi, T. Takahashi [et al.] // *Otolaryngol Pol.* – 2018. – № 73(2). – P. 18–22. – doi: 10.5604/01.3001.0012.6143.

10. Arefieva, N. A. Immunnye reaktsii slizistoy obolochki nosa: tsitologicheskaya diagnostika, metody lecheniya [Immune reactions of the nasal mucosa: cytological diagnostics, treatment methods] / N. A. Arefieva, L. F. Aznabaeva // *Consilium Medicum.* – 2009. – № 11(11). – P. 30–33 [in Russian].

11. Howes, S. Antidepressants for smoking cessation / S. Howes, J. Hartmann-Boyce, J. Livingstone-Banks [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – № 4(4). – doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.

12. Gillman, P. K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated / P. K. Gillman // *Br J Pharmacol.* – 2007. – № 151(6). – P. 737–748. – doi: 10.1038/sj.bjp.0707253.

13. Kadushkin, A. Nortriptyline enhances corticosteroid sensitivity of blood T cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Kadushkin, A. Tahanovich, L. Movchan [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2021. – № 72(5). – P. 793–805. – doi: 10.26402/jpp.2021.5.14.

14. Nicolas, M. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase- δ / M. Nicolas, T. Yasuo, I. Kazuhiro [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2011. – № 337(2). – P. 465–470. – doi: 10.1124/jpet.110.175950.

15. Lehár, J. Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity / J. Lehár, S. A. Krueger, W. Avery [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2009. – № 27(7). – P. 659–666. – doi: 10.1038/nbt.1549.

16. Kadushkin, A. G. Nortriptyline overcomes corticosteroid resistance in NK and NKT-like cells from peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. G. Kadushkin, A. D. Tahanovich, L. V. Movchan [et al.] // *Research Results in Pharmacology.* – 2022. – № 8(1). – P. 59–70. – doi: 10.3897/rpparmacology.8.75467.

17. Kadushkin, A. G. Podavleniye produktsii provospalitel'nykh tsitokinov v yestestvennykh killerakh krovi patsiyentov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh pod vliyaniyem nortriptilina [Suppression of the production of proinflammatory

cytokines in natural killer cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease under the influence of nortriptyline] / A. G. Kadushkin, A. D. Tahanovich, E. V. Khodosovskaya, T. S. Kolesnikova // Journal of Grodno State Medical University. – 2023. – № 21(1). – P. 32–39. – doi: 10.25298/2221-8785-2023-21-1-32-39 [in Russian].

18. *Mironova, T. V.* 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, A. D. Tahanovich, A. G. Kadushkin [et al.] // Biomed Khim. – 2025. – № 71(4). – P. 300–307. – doi: 10.18097.

19. *Hochhaus, G.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of mometasone furoate nasal spray: potential effects on clinical safety and efficacy / G. Hochhaus // Clin Ther. – 2008. – № 30(1). – P. 1–13. – doi: 10.1016/j.clinthera.2008.01.005.

20. *Ribeiro, M. G.* Nortriptyline blood levels and clinical outcome: metaanalysis of published studies / M. G. Ribeiro, E. L. A. Pereira, S. J. Rogerio, P. D. S. Eduardo // Bras. Psiquiatr. – 2000. – № 22(2). – P. 51–56. – doi: 10.1590/S1516-44462000000200004.

21. *Tahanovich, A. D.* Kletki krovi leykotsitarnogo ryada v razvitií vospalitel'nogo otveta na allergen pri allergicheskom rinite [Leukocyte blood cells in the development of an inflammatory response to an allergen in allergic rhinitis] / A. D. Tahanovich, A. G. Kadushkin, T. V. Mironova [et al.] // Immunopathology, allergology, infectology. – 2025. – № 2. – P. 19–30. – doi: 10.14427/jipai.2025.2.19 [in Russian].

22. *Mullol, J.* Mometasone and desloratadine additive effect on eosinophil survival and cytokine secretion from epithelial cells / J. Mullol, F. de Borja Callejas, M. A. Martínez-Antón [et al.] // Respir Res. – 2011. – № 12(1). – doi: 10.1186/1465-9921-12-23.

23. *Bartemes, K. R.* Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma / K. R. Bartemes, G. M. Kephart, S. J. Fox, H. J. Kita // Allergy Clin Immunol. – 2014. – № 134(3). – P. 671–678. – doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.024.

24. *Albano, G. D.* Th17 immunity in children with allergic asthma and rhinitis: a pharmacological approach / G. D. Albano, C. Di Sano, A. Bonanno [et al.] // PLoS One. – 2013. – № 8(4). – doi: 10.1371/journal.pone.0058892.

25. *Borriello, F.* GM-CSF and IL-3 Modulate Human Monocyte TNF- α Production and Renewal in In Vitro Models of Trained Immunity / F. Borriello, R. Iannone, Di Somma [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2017. – № 7. – P. 680. – doi: 10.3389/fimmu.2016.00680.

26. *Botturi, K.* Differences in allergen-induced T cell activation between allergic asthma and rhinitis: Role of CD28, ICOS and CTLA-4 / K. Botturi, Y. Lacoëuille, A. Cavaillès, D. Vervloet, A. Magnan // Respir Res. – 2011. – № 12(1). – P. 25. – doi: 10.1186/1465-9921-12-25.

27. *Hochhaus, G.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of mometasone furoate nasal spray: potential effects on clinical safety and efficacy / G. Hochhaus // Clin Ther. – 2008. – № 30(1). – P. 1–13. – doi: 10.1016/j.clinthera.2008.01.005.

28. *Mironova, T. V.* Rol' komponentov immunnogo otveta pervogo i semnadtsatogo tipov v razvitií allergicheskikh zabolovaniy dykhatel'noy sistemy [The role of immune response components of the first and seventeenth types in the development of allergic diseases of the respiratory system] / T. V. Mironova, A. D. Tahanovich, A. G. Kadushkin [et al.] // Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya. – 2024. – № 79(4). – P. 280–286. – doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-4-11 [in Russian].

29. *Mercado, N.* Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase- δ / N. Mercado, Y. To, K. Ito, P. J. Barnes // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2011. – № 337(2). – P. 465–470. – doi: 10.1124/jpet.110.175950.

30. *Catalisano, G.* Neuropathic pain, antidepressant drugs, and inflammation: a narrative review / G. Catalisano, G. M. Campione, G. Spurio [et al.] // J Anesth Analg Crit Care. – 2024. – № 4(1). – P. 67. – doi: 10.1186/s44158-024-00204-z.

Поступила 05.01.2026 г.