

**Влияние золедроната на цитокинопродукцию макрофагов, находящихся в состоянии неспецифической иммунологической памяти**

*Терехова Татьяна Михайловна*

*Аспирант*

Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза, Новосибирск, Россия

*E-mail: t.terekhova98@gmail.com*

Клетки моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы могут подвергаться длительному функциональному перепрограммированию, что приводит к более быстрому и выраженному ответу на повторные гетерологичные стимулы - феномен называемый неспецифическая иммунологическая память (НИП). НИП реализуется через эпигенетические и метаболические трансформации, одной из которых является активация пути синтеза холестерина [1]. Происходящее при этом увеличение внутриклеточного пула мевалоната приводит к накоплению ряда других метаболитов, синтезируемых в мевалонатном метаболическом пути, в том числе пренилирующих соединений [3]. Роль процессов пренилирования в формировании фенотипа НИП остается неизученной. Бисфосфонаты ингибируют фарнезилпирофосфат-синтазу, вызывая повышение внутриклеточного содержания мевалоната, но блокируя формирование фарнезила, позволяя дифференцировать роль мевалоната и пренилирующих соединений в фенотипе НИП.

Фенотип НИП модулировали *in vitro* на моноцитарной клеточной линии ТНР-1, используя в качестве иницирующего стимула вакцину БЦЖ, после чего культивировали в течение 3 суток и добавляли разрешающий стимул - липополисахарид (ЛПС). Содержание лактата, глюкозы и цитокинов определяли в супернатантах.

Было показано, что, добавление к клеткам ТНР-1 БЦЖ приводило к достоверному повышению потребления глюкозы, но не синтеза лактата, а при добавлении золедроната достоверно повышались оба показателя - формировался феномен Варбурга, характерный для НИП. В клетках ТНР-1 без фенотипа НИП добавление ЛПС, золедроната и их сочетание вызывало повышение секреции IL-1 $\beta$  в 1,2 раза. После предварительной стимуляции БЦЖ добавление ЛПС или золедроната повышало уровень IL-1 $\beta$  в 1,3 раза, а совместно они повышали уровень IL-1 $\beta$  в 2 раза. Добавление золедроната, в том числе с ЛПС, приводило к достоверному снижению продукции TNF $\alpha$ , что соответствует литературным данным [2]. Но в клетках с фенотипом НИП наблюдалось обратное - добавление золедроната значительно усиливает синтез TNF $\alpha$ .

Таким образом, золедронат потенцировал фенотип НИП, то есть именно увеличение внутриклеточного пула мевалоната, а не пренилирование G-белков способствует формированию НИП в моноцитарных клетках.

### **Источники и литература**

- 1) Bekkering S, Arts RJW, Novakovic B, Kourtzelis I, van der Heijden CDCC, Li Y, Popa CD, Ter Horst R, van Tuijl J, Netea-Maier RT, van de Veerdonk FL, Chavakis T, Joosten LAB, van der Meer JWM, Stunnenberg H, Riksen NP, Netea MG. Metabolic Induction of Trained Immunity through the Mevalonate Pathway. *Cell*. 2018 Jan 11;172(1-2):135-146.e9.
- 2) Huang, X., Huang, L., Cheng, Y., Li, F., Zhou, Q., Wu, C.Hong, W. (2019). Zoledronic acid inhibits osteoclast differentiation and function through the regulation of NF- $\kappa$ B and JNK signalling pathways. *International Journal of Molecular Medicine*, 44, 582-592.

- 3) Mulders-Manders CM, Simon A. Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? *Semin Immunopathol.* 2015 Jul;37(4):371-6.