

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПОСОБНОСТИ МОМЕТАЗОНА И НОРТРИПТИЛИНА ПОДАВЛЯТЬ СЕКРЕЦИЮ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ СТИМУЛИРОВАННЫМИ МОНОНУКЛЕАРНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ IN VITRO

Т. В. Миронова<sup>1</sup>, А. Д. Таганович<sup>1</sup>, А. Г. Кадушкин<sup>1</sup>, Т. С. Колесникова<sup>1</sup>,  
О. В. Левандовская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,  
Минск, Беларусь



Воспалительный процесс требует лечения, включающего глюкокортикостероиды. Поскольку не все пациенты одинаково восприимчивы к ним, ведется поиск путей повышения чувствительности для снижения интенсивности стимулированного иммунного ответа. Наши предыдущие исследования показали перспективность использования с этой целью нортриптилина.

Цель исследования. Изучить влияние глюкокортикостероида мометазона, нортриптилина, а также их комбинации на мононуклеарные клетки (МНК) крови в условиях стимулированного иммунного ответа (ИО) 1-го, 2-го или 17-го типов.

Материал и методы. Исследование включало шесть здоровых испытуемых в возрасте 18–19 лет. Изолированные МНК крови инкубировали в присутствии мометазона, нортриптилина или их комбинации, а затем стимулировали отдельно ИО 1-го, 2-го или 17-го типов. По истечении трех суток культивирования в супернатантах определяли концентрацию TNF- $\alpha$ , IL-13 и IFN- $\gamma$ .

Результаты. Мометазон снижал концентрацию TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-13 МНК крови при активации ИО 1-го, 2-го и 17-го типов, а нортриптилин – только при стимуляции ИО 1-го типа и только уровень секреции TNF- $\alpha$  и IL-13. Стимулированный ИО 2-го типа также сопровождался снижением секреции TNF- $\alpha$  и IL-13 под влиянием нортриптилина. В условиях активации ИО 17-го типа нортриптилин снижал секрецию TNF- $\alpha$ , IL-13, а также IFN- $\gamma$ . Комбинация мометазона и нортриптилина оказывает потенцирующий эффект на снижение секреции TNF- $\alpha$  при активации ИО 2-го типа.

Выводы. Потенцирующий эффект комбинации нортриптилина с мометазоном по снижению концентрации провоспалительных цитокинов рекомендуется для дальнейшего исследования с целью использования в терапии заболеваний, связанных с активацией ИО 2-го типа.

**Ключевые слова:** TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-13, клетки крови, иммунный ответ

**Для цитирования:** Сравнительная характеристика способности мометазона и нортриптилина подавлять секрецию провоспалительных цитокинов стимулированными мононуклеарными клетками крови in vitro / Т. В. Миронова, А. Д. Таганович, А. Г. Кадушкин, Т. С. Колесникова, О. В. Левандовская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2026. Т. 24, № 3. С. 251-255. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-3-251-255>

## Введение

Иммунный ответ (ИО) – это многокомпонентный комплекс реакций и процессов, направленный на устранение проникших в организм чужеродных молекул, вирусов, бактерий и других антигенов. Иммунная система располагает большим количеством клеток, которые подразделяются на субпопуляции в зависимости от их функций. Центральная роль в клеточной фазе ИО отводится нативным CD4<sup>+</sup> Т-клеткам, отвечающим за активацию других иммунных клеток путем высвобождения Т-клеточных цитокинов. Среди Т-хелперов (Th) выделяют Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Т-фолликулярные и Т-регуляторные клетки (Treg) [1]. Активация Th1, Th2 и Th17 обуславливает дальнейшее развитие ИО, соответственно, по 1-му, 2-му или 17-му типу [2].

ИО 1-го типа направлен против патогенных микроорганизмов, а также онкогенных клеток. При этом активируются клетки Th1 и высвобождают свойственные им провоспалительные цитокины. Далее происходит активация цитотокси-

ческих Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, пролиферация Т- и В-лимфоцитов, синтез IgM, IgG2 [3]. ИО 2-го типа обусловлен активацией Th2 и В-клеток, которые отвечают за гуморальный ИО и инициируют аллергическое воспаление. Th2 также могут обеспечивать иммунитет против внеклеточных бактерий и их токсинов, стимулируя продукцию плазматическими клетками IgG4 и IgA [3]. ИО 17-го типа направлен на поддержание воспаления за счет выработки клетками Th17 цитокинов семейства IL-17, которые, в свою очередь, воздействуют на нейтрофилы, эозинофилы, В-лимфоциты, фибробласты, макрофаги и другие клетки-эффекторы [2].

ИО 1-го, 2-го и 17-го типов функционируют взаимосвязанно, а Th-клетки каждого типа способны производить компоненты разных ИО [3]. При этом цитокины, являющиеся компонентами 1-го, 2-го и 17-го типов ИО, зачастую могут проявлять как провоспалительные, так и противовоспалительные свойства, что подразумевает наличие сложных механизмов взаимосвязи между популяциями Th [4].

Хронизация воспалительного процесса требует специального лечения, включающего глюкокортикостероиды (ГКС). Последние способны эффективно снижать секрецию провоспалительных цитокинов [5]. Клиническая практика показала, что не все пациенты одинаково чувствительны к ГКС, поэтому в настоящее время ведется поиск путей повышения чувствительности к глюкокортикостероидной терапии [6, 7].

В данном аспекте перспективным препаратом является нортриптилин. Он относится к группе трициклических антидепрессантов, эффект которых достигается за счет способности ингибировать обратный захват норадреналина и серотонина [8, 9]. Помимо этого, нортриптилин обладает некоторыми антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [10, 11]. Ранее нами было показано, что нортриптилин повышает эффективность глюкокортикостероидной терапии, подавляя продукцию IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  естественными киллерами в крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [12]. Однако в литературе нет единого мнения относительно целесообразности совместного применения этих препаратов [13]. До настоящего времени неизвестно, какой тип (типы) ИО подвержен(ы) влиянию нортриптилина.

**Цель исследования.** Изучить влияние ГКС мометазона, антидепрессанта нортриптилина, а также их комбинации на мононуклеарные клетки (МНК) крови в условиях стимулированного ИО 1-го, 2-го или 17-го типа.

#### **Материал и методы**

Экспериментальная группа включала шесть здоровых испытуемых (5 женщин и 1 мужчина 18–19 лет). Исследование было одобрено Комитетом по биомедицинской этике БГМУ (протокол № 1 от 31.08.2023). Все испытуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании и использовании их биоматериала.

Для получения клеточных культур у испытуемых забиралась венозная кровь в объеме 30 мл в пробирки с антикоагулянтом гепарином натрия (10 ЕД/мл) (РУП «Белмедпрепараты», РБ). МНК крови выделяли центрифугированием (30 минут, 400 g) на градиенте раствора Histopaque-1077 (Sigma-Aldrich, США) плотностью 1,077 г/см<sup>3</sup>. Далее клетки ресуспендировали в концентрации 10<sup>6</sup> клеток/мл в культуральной среде RPMI 1640 (Capricorn Scientific, ФРГ), с добавлением 10% (по объему) фетальной бычьей сыворотки (Capricorn Scientific, ФРГ), 2 мМ глутамина, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Capricorn Scientific, ФРГ).

Ресуспендированные клетки помещали в лунки 96-луночной платы (в количестве 2×10<sup>5</sup> клеток на лунку) и инкубировали в присутствии мометазона (конечная концентрация 10<sup>-10</sup> М) [5], нортриптилина (конечная концентрация 10<sup>-5</sup> М) [14] или их комбинации в течение одного часа в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. После окончания инкубации в клеточную культуру вносили рекомбинантные белки: для стимуляции ИО 1-го типа – IL-2, 20 ед/мл (Biolegend,

США), IL-12, 5 нг/мл (Prospec Bio, Израиль); для стимуляции ИО 2-го 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 $\beta$ , 50 нг/мл (Biolegend) и IL-23, 50 нг/мл (Prospec Bio). По истечении 3 суток культивирования клеток собранный с чашек раствор центрифугировали (5 минут, 400 g), отбирали супернатанты и хранили их при температуре -70°C. В них с помощью наборов реагентов ИФА определяли концентрации TNF- $\alpha$  (АО «Вектор Бест», РФ), IL-13 (Sun Red, Китай) и IFN- $\gamma$  (Fine Test, Китай).

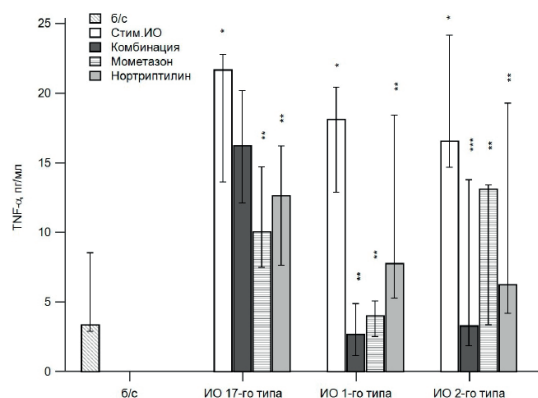
Статистическая обработка данных проводилась в программе MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Результаты представлены в виде медианы и квартильного диапазона 25–75%. Для оценки статистической значимости различий между группами использовался критерий Фридмана ( $p < 0,05$ ).

#### **Результаты и обсуждение**

Внесение активаторов ИО 1-го, 2-го и 17-го типов в среду культивирования приводит к статистически значимому увеличению в ней концентрации TNF- $\alpha$ , относительно нестимулированных клеток (в 5 раз для ИО 1-го и 2-го типов и в 7 раз для ИО 17-го типа), а внесение мометазона – к ее снижению относительно стимулированных клеток (в 4,5 раза, 1,3 раза и 2 раза для ИО 1-го, 2-го и 17-го типов соответственно). Внесение нортриптилина также сопровождается существенным снижением концентрации TNF- $\alpha$  (в 2,3 раза, 2,7 раза и 1,7 раза для ИО 1-го, 2-го и 17-го типов соответственно). При ИО 2-го типа добавление к культивируемым клеткам комбинации ингибиторов вызывает снижение концентрации TNF- $\alpha$ , причем более выраженное, чем в случае мометазона (снизилось в 5 раз относительно стимулированного ИО 2-го типа). При ИО 1-го типа наблюдается лишь тенденция к такому снижению, а при ИО 17-го типа концентрация TNF- $\alpha$  статистически не отличается от концентрации в пробах без ингибиторов (рис. 1).

Как и в случае с TNF- $\alpha$ , внесение активаторов ИО 1-го, 2-го и 17-го типов в среду культивирования приводит к статистически значимому увеличению в ней концентрации IFN- $\gamma$  (в 18 раз, 3,25 раза и в 4 раза для ИО 1-го, 2-го и 17-го типов соответственно), а внесение мометазона – к ее снижению относительно культуры стимулированных клеток (на 62%, 47% и 52% для ИО 1-го, 2-го и 17-го типов соответственно). Нортриптилин значительно снижает концентрацию IFN- $\gamma$  при ИО 17-го типа (на 53%), в то время как при ИО 1-го и 2-го типа под действием нортриптилина наблюдается тенденция к такому снижению. Внесение комбинации мометазона и нортриптилина не приводит к кумулятивному снижению концентрации IFN- $\gamma$  по сравнению со снижением под действием мометазона, хотя при ИО 1-го и 17-го типов имеется тенденция к снижению (рис. 2).

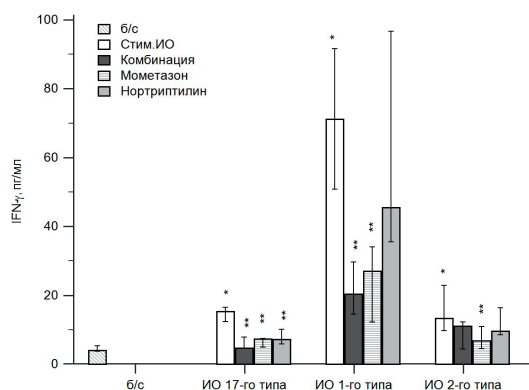
Концентрация IL-13 существенно выше в пробах, в которые вносили активаторы ИО 1-го, 2-го и 17-го типов, относительно нести-



**Рисунок 1 – Влияние мометазона и нортриптилина на секрецию TNF-α МНК периферической крови в условиях активации ИО 1-го, 2-го или 17-го типа**

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

**Figure 1 – Effect of mometasone and nortriptyline on TNF-α secretion by peripheral blood mononuclear cells under stimulated type 1, type 2 or type 17 of immune responses**



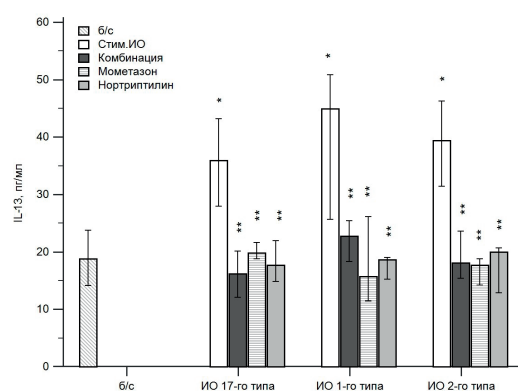
**Рисунок 2 – Влияние мометазона и нортриптилина на секрецию IFN-γ МНК периферической крови в условиях активации ИО 1-го, 2-го или 17-го типа**

**Figure 2. – Effect of mometasone and nortriptyline on IFN-γ secretion by peripheral blood mononuclear cells under stimulated type 1, type 2 or type 17 of immune responses**

мулированных клеток (в 2,4 раза для ИО 1-го типа, в 2 раза для ИО 2-го и 17-го типов). Внесение мометазона приводит к снижению концентрации IL-13 относительно стимулированных клеток (на 65%, 55% и 45% для ИО 1-го, 2-го и 17-го типов соответственно).

Внесение в среду культивирования МНК нортриптилина также сопровождается существенным, мало уступающим эффекту, оказанным мометазоном, снижением концентрации IL-13 (на 58%, 49% и 51% для ИО 1-го, 2-го и 17-го типов соответственно). Однако комбинация этих ингибиторов не вызывает снижения концентрации IL-13 по сравнению с мометазоном. При ИО 17-го типа наблюдается лишь тенденция к такому снижению (рис. 3).

Противовоспалительный эффект мометазона обусловлен способностью ингибировать высво-



**Рисунок 3 – Влияние мометазона и нортриптилина на секрецию IL-13 МНК периферической крови в условиях активации ИО 1-го, 2-го или 17-го типа**

**Figure 3 – Effect of mometasone and nortriptyline on IL-13 secretion by peripheral blood mononuclear cells under stimulated type 1, type 2 or type 17 of immune responses**

бождение медиаторов воспаления [5]. В нашем исследовании мометазон значительно снизил секрецию TNF-α, IFN-γ и IL-13 в условиях активации ИО 1-го, 2-го и 17-го типов. Наибольший эффект в нашем исследовании мометазон показал для TNF-α при стимуляции ИО 1-го типа (снижение концентрации ингибирующей действие мометазона на секрецию IL-6, IL-8 и колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов в культурах клеток эпителия носовой полости пациентов с носовыми полипами [15].

Помимо антиоксидантного и противовоспалительного эффектов, антидепрессант нортриптилин обладает способностью усиливать действие глюкокортикостероидных препаратов [10, 11]. Такое влияние нортриптилина связывают с увеличением экспрессии гистондеацетилазы 2, которая, в свою очередь, препятствует транскрипции генов, кодирующих провоспалительные белки [16]. Сравнительно недавно в нашей лаборатории было показано, что совместное использование нортриптилина с ГКС замедляет передачу сигнала через p38 митоген-активируемой протеинкиназы, что также приводит к снижению синтеза провоспалительных белков [12].

В настоящем исследовании присутствие нортриптилина в среде культивирования МНК со стимулированными ИО 1-го, 2-го или 17-го типа сопровождалось статистически значимым снижением секреции TNF-α и IL-13 по сравнению с клетками, которые культивировались без нортриптилина. Секреция IFN-γ также угнеталась, но только при активации ИО 17-го типа. Похожий эффект нортриптилина на секрецию провоспалительных цитокинов моноцитами человека наблюдали и другие исследователи, полагая причастность к этому фосфоинозитид-3-киназы-δ [10].

### Заключение

Обнаруженный эффект потенцированного снижения секреции TNF-α в условиях стимулированного ИО 2-го типа при совместном внесении в инкубационную среду МНК мометазона

и нортриптилина позволяет рекомендовать сочетание этих препаратов для дальнейшего исследования с целью использования в терапии заболеваний, связанных с активацией ИО 2-го типа. Тенденция потенцирующего действия нортриптилина в отношении мометазона прослеживается при стимуляции ИО 1-го типа для TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , а также при ИО 17-го типа для IFN- $\gamma$  и IL-13. Наблюдаемый нами эффект целе-

сообразно в дальнейшем исследовать с привлечением большего количества испытуемых.

**Основные выводы.** 1. В условиях активации ИО 1-го типа нортриптилин снижает секрецию МНК крови TNF- $\alpha$  и IL-13; ИО 2-го типа – TNF- $\alpha$  и IL-13; ИО 17-го типа – TNF- $\alpha$ , IL-13, IFN- $\gamma$ . 2. В условиях активации ИО 2-го типа комбинация мометазона и нортриптилина потенцирует эффект снижения секреции TNF- $\alpha$ .

### Литература

- Сизов, Д. А. Современные данные о видах иммунного ответа / Д. А. Сизов // *Лечащий врач*. – 2020. – № 11. – С. 35-39. – doi: 10.26295/OS.2020.98.43.008. – edn: CFXNAR.
- 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. – Т. 79, № 4. – С. 280-286. – doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-4-11. – edn: UINEIS.
- Супрун, Е. Н. Клеточный иммунный ответ / Е. Н. Супрун // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. – 2014. – № 3. – С. 28-32. – edn: WXBOEP.
- Allergies – A T cells perspective in the era beyond the TH1/TH2 paradigm / M. Berker, L. J. Frank, A. L. Geßner [et al.] // *Clin Immunol*. – 2017. – Vol. 174. – P. 73-83. – doi: 10.1016/j.clim.2016.11.001.
- Hochhaus, G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of mometasone furoate nasal spray: potential effects on clinical safety and efficacy / G. Hochhaus // *Clin Ther*. – 2008. – Vol. 30, № 1. – P. 1-13. – doi: 10.1016/j.clinthera.2008.01.005.
- Елисеева, Т. И. Современные технологии контроля бронхиальной астмы у детей (обзор) / Т. И. Елисеева, И. И. Балаболкин // *Современные технологии в медицине*. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 168-184. – doi: 10.17691/stm2015.7.2.21. – edn: UDWFJKJ.
- Hasan, M. M. Association between glucocorticoid receptor beta and steroid resistance: A systematic review / M. M. Hasan, S. Tory // *Immun Inflamm Dis*. – 2024. – Vol. 12, № 1. – P. e1137. – doi: 10.1002/iid3.1137.
- Antidepressants for smoking cessation / S. Howes, J. Hartmann-Boyce, J. Livingstone-Banks [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2020. – № 4. – Art. CD000031. – doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.
- Gillman, P. K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated / P. K. Gillman // *Br J Pharmacol*. – 2007. – Vol. 151, № 6. – P. 737-48. – doi: 10.1038/sj.bjp.0707253.
- Nortriptyline overcomes corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase- $\delta$  / N. Mercado, Y. To, K. Ito, P. J. Barnes // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2011. – Vol. 337, № 2. – P. 465-70. – doi: 10.1124/jpet.110.175950.
- Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity // J. Lehár, A. S. Krueger, W. Avery [et al.] // *Nat Biotechnol*. – 2009. – Vol. 27, № 7. – P. 659-66. – doi: 10.1038/nbt.1549.
- 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. – Vol. 8, № 1. – P. 59-70. – doi: 10.3897/rp-pharmacology.8.75467. – edn: AQLSYY.
- Dexamethasone changes the pharmacokinetics of amitriptyline and reduces its accumulation in rat brain: The roles of P-gp and cyp3a2 / J. Wen, Y. Shen, M. Zhang

- [et al.] // *J Pharmacol Sci*. – 2019. – Vol. 140, № 1. – P. 54-61. – doi: 10.1016/j.jphs.2019.04.007.
- Nortriptyline blood levels and clinical outcome: metaanalysis of published studies / M. G. Ribeiro, E. LA Pereira, S.-J. Rogério [et al.] // *Rev Bras Psiquiatr*. – 2000. – Vol. 22, № 2. – P. 51-6. – doi: 10.1590/S1516-4446200000200004.
- 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. – Vol. 12, № 1. – Art. 23. – doi: 10.1186/1465-9921-12-23.
- 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. – Vol. 72, № 5. – P. 793-805. – doi: 10.26402/jpp.2021.5.14.

### References

- Sizov DA. Sovremennyye dannyye o vidah immunnogo otveta. *Lechashchij vrach*. 2020;(11):35-39. doi: 10.26295/OS.2020.98.43.008. edn: CFXNAR. (Russian).
- Mironova TV, Tahanovich AD, Kadushkin AG, Makarevich VV, Shilovskiy IP, Khaïtov MR. 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*. 2024;79(4):280-286. doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-4-11. edn: UINEIS. (Russian).
- Suprun EN. Kletochnyj immunnyj otvet. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2014;(3):28-32. edn: WXBOEP. (Russian).
- Berker M, Frank LJ, Geßner AL, Grassl N, Holtermann AV, Höppner S, Kraef C, Leclair MD, Maier P, Messerer DA, Möhrmann L, Nieke JP, Schoch D, Soll D, Wopen CM. Allergies – A T cells perspective in the era beyond the TH1/TH2 paradigm. *Clin Immunol*. 2017;174:73-83. doi: 10.1016/j.clim.2016.11.001.
- Hochhaus G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of mometasone furoate nasal spray: potential effects on clinical safety and efficacy. *Clin Ther*. 2008;30(1):1-13. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.01.005.
- Eliseeva TI, Balabolkin II. Modern Technologies of Bronchial Asthma Control in Children (Review). *Modern Technologies in Medicine*. 2015;7(2):168-184. doi: 10.17691/stm2015.7.2.21. edn: UDWFJKJ. (Russian).
- Hasan MM, Tory S. Association between glucocorticoid receptor beta and steroid resistance: A systematic review. *Immun Inflamm Dis*. 2024;12(1):e1137. doi: 10.1002/iid3.1137.
- Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(4):CD000031. doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.
- Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007;151(6):737-48. doi: 10.1038/sj.bjp.0707253.

10. Mercado N, To Y, Ito K, Barnes PJ. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase- $\delta$ . *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;337(2):465-70. doi: 10.1124/jpet.110.175950.
11. Lehár J, Krueger AS, Avery W, Heilbut AM, Johansen LM, Price ER, Rickles RJ, Short GF 3rd, Staunton JE, Jin X, Lee MS, Zimmermann GR, Borisy AA. Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity. *Nat Biotechnol*. 2009;27(7):659-66. doi: 10.1038/nbt.1549.
12. Kadushkin AG, Tahanovich AD, Movchan LV, Dziadzichkina VV, Levandovskaya OV, Shman TV. Nortriptyline overcomes corticosteroid resistance in NK and NKT-like cells from peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Research Results in Pharmacology*. 2022;8(1):59-70. doi: 10.3897/rpharmacology.8.75467. edn: AQLSYY.
13. Wen J, Shen Y, Zhang M, Wang C, Xiang Y, Cai H, Fang P, Li H. Dexamethasone changes the pharmacokinetics of amitriptyline and reduces its accumulation in rat brain: The roles of P-gp and cyp3a2. *J Pharmacol Sci*. 2019;140(1):54-61. doi: 10.1016/j.jphs.2019.04.007.
14. Ribeiro MG, Pereira ELA, Rogério S-J, Sena EP, Petribú K, Oliveira IR. Nortriptyline blood levels and clinical outcome: metaanalysis of published studies. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(2):51-6. doi: 10.1590/S1516-44462000000200004.
15. Mullol J, de Borja Callejas F, Martínez-Antón MA, Méndez-Arancibia E, Alobid I, Pujols L, Valero A, Picado C, Roca-Ferrer J. Mometasone and desloratadine additive effect on eosinophil survival and cytokine secretion from epithelial cells. *Respir Res*. 2011;12(1):23. doi: 10.1186/1465-9921-12-23.
16. Kadushkin A, Tahanovich A, Movchan L, Levandovskaya O, Shman T. Nortriptyline enhances corticosteroid sensitivity of blood T cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol Pharmacol*. 2021;72(5):793-805. doi: 10.26402/jpp.2021.5.14.

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE ABILITY OF MOMETASONE AND NORTRIPTYLINE TO SUPPRESS THE SECRETION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES BY STIMULATED BLOOD MONONUCLEAR CELLS IN VITRO

T. V. Mironova<sup>1</sup>, A. D. Tahanovich<sup>1</sup>, A. G. Kadushkin<sup>1</sup>, T. S. Kolesnikova<sup>1</sup>,  
O. V. Levandovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology,  
Minsk, Belarus

*The inflammatory process requires treatment including glucocorticosteroids. Since not all patients are equally responsive to them, ways to increase sensitivity in order to reduce the intensity of the stimulated immune response are being sought. Our previous studies have shown the potential of using nortriptyline for this purpose.*

*Aim of the study. To investigate the effect of the glucocorticosteroid mometasone, nortriptyline, and their combination on blood mononuclear cells (MNCs) under conditions of a stimulated immune response (IR) of types 1, 2, or 17.*

*Material and methods. The study included six healthy subjects aged 18-19 years. Isolated blood MNCs were incubated in the presence of mometasone, nortriptyline, or their combination, and then separately stimulated for IR of types 1, 2, or 17. After three days of culture, the concentrations of TNF- $\alpha$ , IL-13, and IFN- $\gamma$  were determined in the supernatants.*

*Results. Mometasone reduced the concentrations of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , and IL-13 in blood MNCs under conditions of activation of IR of types 1, 2, and 17, while nortriptyline reduced only TNF- $\alpha$  and IL-13 levels and only under type 1 IR stimulation. Stimulated type 2 immune response was also accompanied by a decrease in TNF- $\alpha$  and IL-13 secretion under the influence of nortriptyline. Under conditions of type 17 IR activation, nortriptyline reduced the secretion of TNF- $\alpha$ , IL-13, and IFN- $\gamma$ . The combination of mometasone and nortriptyline had a potentiating effect on the reduction in TNF- $\alpha$  secretion under conditions of type 2 IR activation.*

*Conclusion. The potentiating effect of the combination of nortriptyline and mometasone in reducing proinflammatory cytokines concentration warrants further study for potential use in the treatment of diseases associated with the activation of IR type 2.*

**Keywords:** TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-13, blood cells, immune response

**For citation:** Mironova TV, Tahanovich AD, Kadushkin AG, Kolesnikova TS, Levandovskaya OV. Comparative characteristics of the ability of mometasone and nortriptyline to suppress the secretion of proinflammatory cytokines by stimulated blood mononuclear cells in vitro. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2026;24(3):251-255. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-3-251-255>

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.  
**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

\*Миронова Татьяна Витальевна / Mironova Tatiana, e-mail: tomanis@mail.ru, ORCID: 0009-0008-9884-1639

Таганович Анатолий Дмитриевич / Tahanovich Anatoly, ORCID: 0000-0002-0668-2888

Кадушкин Алексей Геннадьевич / Kadushkin Alexey, ORCID: 0000-0002-1620-8477

Колесникова Татьяна Сергеевна / Kolesnikova Tatiana, ORCID: 0000-0002-2961-0465

Левандовская Ольга Викторовна / Levandovskaya Olga, ORCID: 0000-0003-0595-1262

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author